

UNTERSUCHUNGEN EINIGER KREISLAUFGRÖSSEN UND DES HÄMATOKRIT
IM AKUTEN UND PROTRAHIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK AM HUND
SOWIE NACH RETRANSFUSION VON AUTOLOGEM BLUT UND
EINES OXYPOLYGELATINEPRÄPARATES

VON

ADALBERT ORTH

1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. K ü m m e r l e

UNTERSUCHUNGEN EINIGER KREISLAUFGRÖSSEN UND DES HÄMATOKRIT
IM AKUTEN UND PROTRAHIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK AM HUND
SOWIE NACH RETRANSFUSION VON AUTOLOGEM BLUT UND
EINES OXYPOLYGELATINEPRÄPARATES

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ADALBERT ORTH

aus Ludwigshafen/Rhein

MAINZ 1968

Dekan: Professor Dr. Dr. G. Thews
Referent: Professor Dr. Kümmerle
Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 1968



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

IN DANKBARKEIT UND VEREHRUNG GEWIDMET

MEINEN ONKELN

DR. RER. POL. EDUARD ORTH, STAATSMINISTER, UND

DR. MED. BERNHARD ORTH, FACHARZT

GLIEDERUNG

	Seite
I. Einleitung	1
1. Der hämorrhagische Schock	1
a) Die Definition des Phänomens "Schock"	1
b) Kurze Darstellung des Schockablaufes	4
c) Klinische Symptome des Schocks	6
d) Therapie des Schocks	7
2. Abhängigkeit des Blutvolumens vom Körpergewicht ...	10
II. Eigene Untersuchungen	11
1. Untersuchungsgut, Untersuchungsbedingungen	11
2. Prämedikation und Narkose	11
3. Entblutung und Infusionsmittel	12
4. Bestimmung verschiedener Kreislaufgrößen	12
a) Blutvolumen	12
b) Systolischer und diastolischer Blutdruck	13
c) Arterieller Blutstrom pro Minute und pro Pulszeit	14
d) Arterieller Hämatokrit	15
e) Peripherer Widerstand	15
f) Pulsfrequenz	15
III. Angewandte statistische Methoden	16
IV. Ergebnisse	19
1. Akuter hämorrhagischer Schock	19
a) Ausgangswerte	19
b) Veränderungen von Meßgrößen des Kreislaufs während halbstündiger und 50%iger Entblutung ...	19
c) Zuverlässigkeit der Blutvolumenbestimmung im Schock	20

d)	Veränderungen von Meßgrößen des Kreislaufs im akuten hämorrhagischen Schock	20
e)	Korrelation der Veränderungen des Blutvolumens mit denen anderer physiologischer Größen un- mittelbar nach halbstündiger und 50%iger Entblutung	23
2.	Protrahierter hämorrhagischer Schock	24
3.	Hämorrhagischer Schock nach Splenektomie	26
4.	Reinfusion von autologem Citrat-Blut	27
5.	Untersuchungen mit dem Volumenersatzstoff Gelifundol	29
a)	Gelifundol-Infusion in Höhe von 15% des normalen Blutvolumens	29
b)	Gelifundol-Infusion in Höhe von 30% des normalen Blutvolumens	30
c)	Gelifundol-Infusion in Höhe von 50% des normalen Blutvolumens	31
d)	Gelifundol-Infusion nach Splenektomie	32
6.	Abhängigkeit des Blutvolumens vom Körpergewicht .	33

V. Diskussion der Ergebnisse 34

1.	Kritik zur Bestimmung	
a)	des Blutvolumens mit dem "Volemetron"	34
b)	des arteriellen Blutstroms mit dem "Flowmeter".	35
2.	a) Veränderungen wichtiger Meßgrößen des Kreislaufs während halbstündiger und 50%iger Entblutung	35
b)	Zuverlässigkeit der Blutvolumenbestimmung im Schock	36
c)	Veränderungen von Meßgrößen des Kreislaufs im akuten hämorrhagischen Schock	36
d)	Korrelation der Veränderungen des Blutvolumens mit denen anderer physiologischer Größen bei halbstündiger und 50%iger Entblutung	40
3.	Protrahierter hämorrhagischer Schock	40

	Seite
4. Hämorrhagischer Schock nach Splenektomie	41
5. Reinfusion von autologem Citrat-Blut	42
6. Untersuchungen über die Wirkung des Volumenersatz- stoffes "Gelifundol"	44
a) Gelifundol-Infusion in Höhe von 15% des normalen Blutvolumens	44
b) Gelifundol-Infusion in Höhe von 30% des normalen Blutvolumens	45
c) Gelifundol-Infusion in Höhe von 50% des normalen Blutvolumens	45
d) Gelifundol-Infusion nach Splenektomie	47
7. Abhängigkeit des Blutvolumens vom Körpergewicht ..	48
VI. Zusammenfassung	49
VII. Abbildungen und Tabellen nach	50
VIII. Literaturverzeichnis	51

I. EINLEITUNG

1. DER HÄMORRHAGISCHE SCHOCK

a) Die Definition des "Schock"

Der Schock gehört zu den Fragenkomplexen, denen die heutige medizinische Forschung die meiste Aufmerksamkeit widmet.

Mit YASARGIL (130) kann man darauf hinweisen, daß sich bereits in den Gesängen von Homer (Ilias, Gesang 14 und 15) eine vortreffliche Beschreibung des traumatisch bedingten Schockzustandes finden läßt. Dennoch geht die Unsicherheit in der Beurteilung der Schockprobleme noch heute so weit, daß die verschiedenen Autoren sehr verschiedenes meinen, wenn sie von "Schock" sprechen, falls sie nicht überhaupt andere Bezeichnungen vorziehen (DUESBERG und SCHRÖDER (27), GERSMEYER (42) u. a.) oder die Einteilung einschlägiger pathologischer Erscheinungsbilder unter einem Oberbegriff wie "Schock" ganz ablehnen (RUSHMER (100)).

Besondere Bedeutung erlangten die Definitionen "Peripheres Kreislaufversagen" nach WOLLHEIM (126), "Kollaps" nach DUESBERG und SCHRÖDER (27) und "Schock" (zuerst im anglo-amerikanischen und als "choc" im französischen Sprachraum). GERSMEYER (42) weist darauf hin, daß der Ausdruck "Kollaps" gegenüber "Schock" den Vorteil hat, nicht bereits in der Wortgebung ein akutes äußeres Gewaltereignis (shock = Prall, Stoß, Schlag) vorwegzunehmen, das keineswegs eine *conditio sine qua non* darstellt. Die Bezeichnung "Kollaps" hat weiter den Vorteil, in der Bedeutung konstant zu bleiben, da sie der lateinischen, also einer nicht mehr gesprochenen und veränderlichen Sprache entnommen ist.

WEALE (121) beklagt, daß viel Schaden am präzisen Verständnis des Schocks durch die Verwirrung zwischen "shock" und "hemorrhage" angerichtet worden sei.

KERN und WIEMERS (76) definieren den Schock als ein schweres Kreislaufversagen, das infolge ungenügender Blutversorgung zu einer Hypoxie der Organe und damit zur Azidose führe, und schränken die Bezeichnung "Kollaps" auf den "orthostatischen Kollaps" ein, bei dem ein ausreichendes Blutvolumen zwar vorhanden, aber in die untere Körperhälfte versackt ist, wodurch die Hirndurchblutung ungenügend wird.

JUST (72), (73) vertritt die Ansicht, man könne das Schock-Phänomen nicht auf einen Nenner bringen, jedoch sei die Oligämie die Basis aller Erscheinungen.

Auf die Oligämie verweisen auch die Schockdefinitionen anderer Autoren; so umfaßt der Schockbegriff nach HÄSSIG (59) "Zustände akuter generalisierter Minderdurchblutung im Bereich der Mikrozirkulation" mit der Folge hypoxiebedingter Stoffwechselschäden der Organe.

Auch AHNEFELD, HALMAGYI und ÜBERLA (7) sehen im Schock ein Problem der kapillären Durchblutung, ebenso wie GELIN (40), GRUBER (12), M. SCHNEIDER (108), JANZARIK und LASCH (70), ALLEN ("In essence, hemorrhagic shock is a failure of organ perfusion - in fact, a failure of the body's transport system") (11).

SCHÄFER (104) bezeichnet den Schock als eine Kreislaufstörung, die durch eine sympathicotone Reaktionslage gekennzeichnet sei und deshalb hypoton sein müsse. Er vertritt ferner die Meinung, daß man - gleichgültig, wie ein Schock entstanden sei - eine homogene Antwort des Organismus erkennen können: Die Hypovolämie.

SCHOEPPNER (110) sieht den Schock als erhebliche Intensitätssteigerung der Stressreaktion Selyes an.

OSSIPOV (93) sowie LUKANOW und SATIN (86) betrachten den Schock als ein komplexes neurodystrophisches Geschehen infolge einer Übererregung des Nervensystems, eine Definition, die z. B. für einen hämorrhagischen Schock in Narkose wohl kaum zutrifft. OSSIPOV bekräftigt: "Was auch immer die Ursache des Schocks sein mag (ein Trauma, Verbrennungen, chirurgische Eingriffe, Transfusionszwischenfälle usw.), der Mechanismus seiner Entwicklung wird von einer primär nervösen Reaktion eingeleitet". Der Autor empfiehlt weiter, das Schocksyndrom als Synthese zweier verschiedener Basistheorien des Schocks aufzufassen, der "Reflextheorie" und der "Toxintheorie".

REISSIGL (97) sieht in der Bezeichnung "Schock" einen "übergeordneten Begriff für alle am Kreislauf nach einem Trauma auftretenden Veränderungen", weist aber darauf hin, daß es noch keine allgemeingültige Schock-Definition gebe, die alle Möglichkeiten umfasse. Die entscheidende Rolle spiele der Blutvolumenmangel.

In ähnlicher Weise bezeichnen JANZARIK und LASCH (70) den Schock als einen Komplex ineinandergreifender Vorgänge, deren Art und Rangordnung erst teilweise geklärt seien. SCHMIER (106) sieht in mangelhafter Sauerstoffversorgung den entscheidenden Faktor für die Entstehung des Schocks.

M. SCHNEIDER (108) fordert, nicht mehr den Ausdruck "Kollaps" zu verwenden, sondern nur noch von "Schock" zu sprechen, " - mit oder ohne Blutverlust - ", wo diese Ergänzung nötig sei.

SCHNEIDER wendet sich auch gegen die Unterscheidung:

Schock + Blutdrucksenkung = "Schock", Schock ohne Blutdrucksenkung = "Kollaps".

RUSHMER (100) lehnt den Schock-Begriff rundweg ab, denn die Bezeichnung "Schock" sei nicht nur sehr vielseitig, sondern auch ein Hindernis im Meinungsaustausch und für das Verständnis. Einziges regelmäßig vorhandenes Charakteristikum sei eine arterielle Hypotension.

SCHÄFER (104) versuchte beim einleitenden Referat des Heidelberger Schock-symposiums 1965 die Definitionsschwierigkeiten mit dem Hinweis zu überbrücken, alle Teilnehmer von Symposien hätten bislang erstaunlich schnell gelernt, von demselben Gegenstand zu reden, wenn sie vom Schock zu reden gehabt hätten. Aber auch diesem Versuch wurde alsbald widersprochen (WOLLHEIM (127)).

In Übereinstimmung mit den meisten oben angeführten Autoren und den eigenen Erfahrungen soll im folgenden unter "Schock" ganz allgemein ein Zustand mit einer hämodynamischen und / oder oligämischen Kreislaufstörung verstanden werden, der bei längerer Dauer zu Gewebs-Schädigung durch Hypoxie, Ernährungsmangel und Metabolitenanhäufung führt.

b) Kurze Darstellung des Schockablaufes

Die Schwierigkeiten bei der Definition des Schocks rühren von der Fülle und Variabilität der sich im Schock abspielenden physiologischen Vorgänge und der noch ungenügenden Kenntnisse über sie her.

Nach LINDENSCHMIDT (85) läßt sich das "Periphere Kreislaufversagen", wie es erstmals 1927 WOLLHEIM (126) und seine Schule beschrieben, kurz folgendermaßen einteilen:

Peripheres Kreislaufversagen

- a) mit Normovolämie
- b) mit einfacher Hypovolämie
- c) Hypovolämie mit Hämokonzentration.

1944 prägten DUESBERG und SCHRÖDER (27) den wichtigen Begriff der "Zentralisation". Er repräsentierte in ihrer Einteilung der "Kollaps"-Formen den "Spannungskollaps". Dieser wird wieder unterteilt in

- a) Volumenmangelkollaps nach Blut- oder Plasmaverlusten
- b) bakteriotoxischer Kollaps
- c) Narkosekollaps.

Die unter b) und c) genannten Formen sind also normovolämisch. Neben dem Spannungskollaps beschrieben DUESBERG und SCHRÖDER den "Entspannungskollaps" und den "febrilen oder paralytischen Kollaps". REHN (95) berichtete 1965, daß ein deutlicher Volumenmangel, Schmerzen und psychische Faktoren sowie Gewebsgifte und Bakterientoxine zu einer Änderung von Gefäßtonus und Permeabilität führen. Der Volumenmangel verursacht ein Mißverhältnis zwischen vorhandener Blutmenge und Gefäßkapazität. Dadurch kommt ein zu geringes Blutvolumen zum rechten Herzhof zurück, das Herz kann nur noch ein zu geringes "Stromzeitvolumen" (BUCHBORN (22)) auswerfen.

Durch drei Mechanismen versucht der Körper eine ausreichende Durchblutung der lebenswichtigen Organe Gehirn und Herz zu sichern.

- 1) "Zentralisation" des Kreislaufs,
- 2) Erhöhung der Pulsfrequenz,
- 3) Flüssigkeitseinstrom aus dem extra- in den intravasalen Raum.

Die "Zentralisation" wird durch eine Konstriktion fast des gesamten Gefäßsystems bewirkt. Sie wird erreicht auf nervalem Weg über Karotissinus- und Aortenreflex und dann durch eine vergrößerte Ausschüttung von Nebennierenmarkshormonen. Nach M. SCHNEIDER (108) entsteht die Zentralisation durch zwei differente Vorgänge:

- 1) reflektorische Vasokonstriktion in bestimmten Gefäßgebieten,
- 2) durch Stauen in bestimmten Gefäßgebieten durch Verlegung aufgrund von Thrombo- und Erythrocytenaggregaten.

Durch die Zentralisation wird die Durchblutung von Haut, Muskulatur, Nieren und Splanchnikusgebiet stark reduziert (EDEL, GURLAND und RENNER (29), GREEN und RAPELA (45)). Bei einem Blutverlust von 25% sistiert die Haut- und Muskeldurchblutung fast vollkommen (M. SCHNEIDER (108)).

Nach REHN (95) und M. SCHNEIDER (108) bleibt der mittlere Blutdruck bei einem geringen Blutverlust zunächst erhalten. Die Amplitude ist durch leichtes Abfallen des systolischen und Ansteigen des diastolischen Blutdruckes verkleinert.

Diese Abnahme der Pulsamplitude genügt aber zur Enthemmung der sympathischen Kreislaufzentren, wodurch es - in der Regel - zur Steigerung der Frequenz und zur Konstriktion kommt (SCHNEIDER (108)).

Bei stärkerem Blutverlust fällt der Blutdruck infolge des verminderten Herzzeitvolumens ab (WEALE (121), DUESBERG und SCHRÖDER (27), NEIL (90), SCHNEIDER (108), REHN (95), JUST und LUTZ (73) u. a.).

Von einem ausreichenden Druck hängt aber die adäquate Durchblutung der Körpergewebe ab (HYMAN (69)).

Mit dem verminderten Stromzeitvolumen geht eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit einher. Außerdem kommt es zu einer herabgesetzten Suspensionsstabilität, die zusammen mit humoralen Faktoren zu einer Quellung der Erythrocyten führt (SCHNEIDER (107)). Nach SCHNEIDER tritt eine Aggregation von Thrombocyten, zusammen mit Leukocyten und vielleicht auch Zelltrümmer ein.

Möglicherweise spielt hierbei noch ein Einstrom von Gewebsthrombokinasen zusammen mit dem Plasmaeinstrom eine Rolle. Die Gewebsthrombokinasen würden in diesem Falle im Plasma aktiviert werden. Es entstünden zuerst Thrombocyten-Aggregate ("weißer sludge"), dann Erythrocyten-Aggregate ("roter sludge").

Durch den verminderten Rückfluß zum Herzen, durch Venolensspasmus und durch Verlegung der Mikrozirkulation wird die Körperperipherie nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt. Die Folge ist eine Hypoxydase der Gewebe. Wird dieser Zustand nicht genügend oder nicht genügend schnell beseitigt, so wird der Schock progressiv und in der Folge irreversibel durch die Etablierung verschiedener Circuli vitiosi (SCHÄFER (104), REHN (95)).

Bei reversiblen Schock reichen Flüssigkeitseinstrom und nervöse Kompensationsmöglichkeiten aus für einen "steady state" (= statischer Gleichgewichtszustand der Organfunktionen) mit anschließender restitutio ad integrum. Die Herzfrequenz steigt an, zeigt aber gelegentlich eine kurze Unterbrechung dieses Anstiegs oder sogar eine Bradykardie. Wird der Schock irreversibel, so sinkt die Frequenz ab.

Während die meisten Autoren (s. u.) den Blutdruck als vieldeutiges Symptom für den Schock ansehen, betrachten ihn RUSHMER (100) und SCHÄFER (104) als "Basisphänomen" des Schocks.

BRINKMANN und KELLERSMANN (20) benützen den Blutdruckabfall als diagnostisches Leitsymptom. Nach DUESBERG und SCHRÖDER (27) ist der mittlere Blutdruck meist erniedrigt, kann jedoch auch normal hoch oder sogar gesteigert sein. Die Druck-Amplitude zeigt von der stärksten Verkleinerung bis zu einer Vergrößerung auf das Doppelte alle Übergänge. Das Schlag- und Minutenvolumen des Herzens kann nach diesen Autoren normal hoch, erheblich herabgesetzt oder um ein mehrfaches gesteigert sein.

Zur Frage nach der Autoregulation der Blutströmung (Flow) im Schock berichtet JOHNSON (71) 1963 vom ersten Kongreß über Flow-Fragen in den USA, manche Physiologen hätten das Phänomen der Autoregulation des Flow nicht gesehen, andere hätten es gesehen, hätten sich aber nicht auf einen möglichen Grund einigen können.

Die Unsicherheit in der Schock-Therapie wirkt sich auch praktisch aus, vor allem in der Therapie. So werden in Kliniken der USA und anderer Länder in Gegensatz zu vielen mitteleuropäischen Kliniken Gelatine-Volumenersatzstoffe grundsätzlich nicht verwendet. In den Ostblockländern wiederum legt man mehr Wert auf eine Narkose zur Schmerzausschaltung (LUKANOW und SATIN (86), OSSIPOV (93)), als auf einen sofortigen Blutvolumenersatz.

SMITH, REEVES und HINSHAW (115) erheben deshalb sehr eindringlich die Forderung nach weiteren detaillierten Studien über das Schockproblem.

Zu den wichtigsten physiologischen Meßgrößen gehören im Schock das Blutvolumen, der Blutdruck (nach RUSHMER und SCHÄFER "Basisphänomen" des Schocks, s. o.), die Blutströmung, der periphere Widerstand, der Hämatokrit und die Pulsfrequenz. Ihr Verhalten sollte deshalb in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden.

c) Klinische Symptome des Schocks

In der klassischen Einteilung nach FINE (36) zeigen Schockpatienten folgende Symptome:

1. Hypotonie
2. Tachykardie
3. Haut kühl
4. Haut blaß
5. Haut feucht.

Nach BULL (24) kann jedoch die Hauttemperatur auch durch Wärme charakterisiert sein und eine Hypertension vorliegen.

BUCHBORN (21) fügt noch die Symptome: Benommenheit und kleiner frequenter Puls bei.

HALMAGYI (56) nennt als weitere Symptome den Füllungszustand der sichtbaren Venen, die stündliche Urinausscheidung (sie darf beim Menschen nicht unter 30 ml pro Stunde fallen) und einen Venendruck nicht über 15-20 cm Wassersäule als obere Grenze (siehe auch AHNEFELD und ALLGÖWER (31), EUFINGER (32)).

STRÖM (117) rechnet fernerhin kollabierte Venen zu den Schocksymptomen.

d) Therapie des Schocks

Wenn die Hypovolämie die entscheidende Ursache des Schocks ist, so kommt in der Therapie alles darauf an, diese Hypovolämie zu beseitigen. Dies kann erreicht werden durch Infusionen von:

- A. Eigenblut (Autologe Bluttransfusion),
- B. Fremdblut (Heterologe Bluttransfusion),
- C. Erythrocyten-Konzentraten,
- D. Plasma,
- E. Plasmaproteinlösung (PPL),
- F. Plasmaersatzmitteln:
 - 1) Kristalloide Infusionslösungen
 - 2) Kolloidale Infusionslösungen
 - a. Dextran-Präparate
 - b. Polyvinylpyrrolidon-Präparate (PV)
 - c. Gelatine-Präparate

In Amerika wird neuerdings Patienten einige Zeit vor schweren Operationen in vertretbaren Mengen wiederholt Eigenblut entnommen, aufbewahrt, und ihnen während der Operation reinfundiert (HEIM (63)). Man kann mit dieser Methode Unverträglichkeitsreaktionen und Infektionen sicher ausschalten, was mit Fremdblutinfusionen bis jetzt trotz aller Bemühungen nicht gelungen ist (ALLEN (11), M. SCHNEIDER (107)).

HEIM (63) gab 1965 die Häufigkeit der Übertragung einer Serumhepatitis mit 2 - 3% an, EUFINGER (32), (34) den Prozentsatz der Komplikationsmöglichkeiten mit 2,1 - 5,5%. Schüttelfrost, Fieber, Urtikaria und Hepatitis dominieren dabei. Außerdem besteht bei Massivtransfusionen die Gefahr des Schnellinfusionsschocks und des Kälteinfusionsschocks.

M. SCHNEIDER (107) weist auf die Gefahr der Übertragung von Thrombocytenaggregaten mit der möglichen Folge einer hypostatischen Pneumonie hin, WELLS (123) auf die Gefahr einer Anoxie im Gewebe durch die Infusion großer Mengen denaturierten Proteins, das zu Zellaggregation, Viskositätserhöhung und reduziertem mikrovaskulärem Durchfluß führt.

ZIMMERMANN (131) und KIRCHNER (77) zeigen Veränderungen im ACD-Blut auf. Nach HEIM (63) ist in den USA die Zahl der Todesfälle durch Bluttransfusionen genau so hoch wie die der bei Appendektomie eintretenden. HÄSSIG (60) macht darauf aufmerksam, daß die Zahl der isoimmunisierten Individuen ständig zunimmt.

SOKOLOW und POKROVSKI (116) berichten, daß bei einem Schock 3. und

4. Grades trotz intravenöser Infusion großer Blutmengen der arterielle Blutdruck nur wenig und flüchtig oder gar nicht steige, ja sich sogar der Zustand des Kranken infolge von Überlastung des rechten Herzens verschlechtern könne.

Von GELIN (40), (41), REHN (95), WIEMERS (124), EUFINGER (32) u. a. wird Blut als der ideale oder beste Flüssigkeitsersatz angesehen. Nach GELIN (40) wird der Schock vollständig beseitigt, wenn Blut in den gleichen Mengen wieder zugeführt wird, die verloren gingen.

Bei unseren Versuchen mit Bluttransfusionen wurde Eigenblut verwendet. Dieses Verfahren schließt Komplikationen durch Unverträglichkeitsreaktionen aus und läßt sich technisch einfacher durchführen, weil man nicht auf zusätzliche Hunde gleicher Blutgruppen angewiesen ist.

Neben Blut sind heute die kolloidalen Volumenersatzstoffe die am häufigsten angewandten Infusionsmittel. Besonders die Dextrane werden gern gegeben, weil ihnen bisher spezifische desaggregierende Eigenschaften zugeschrieben wurden. Inzwischen haben aber EHRLY (30), MEISELMANN und MERRIL (89) sowie WELLS (122) und GROTH (49) mit in vitro-Versuchen nachgewiesen, daß diese spezifischen Eigenschaften nicht existent sind.

BERGENTZ und FALKHEDEN (15) sowie HALLWACHS (57) weisen auf den schlechten Diurese-Effekt des Dextranpräparates Rheomacrodex hin, BRECKENRIDGE und WALKER (18) sowie EUFINGER (33) auf Blutungszwischenfälle durch dasselbe Mittel.

Nach GRUBER (52) stehen als Volumenersatzstoffe nur noch Gelatine- und Dextranpräparate ernsthaft zur Diskussion, wobei der Autor die Wirksamkeit der Gelatinepräparate sehr gering einschätzt. Sie gelieren bei 0°C (GRUBER (52)).

Besonders wichtig für die Beurteilung sind:

das mittlere Molekulargewicht

die Molekulargewichtsverteilung und

die Molekülstruktur.

Ein effektiver onkotischer Druck ist dann zu erwarten, wenn das Kolloid die gleiche Molekülgröße wie Humanalbumin aufweist. Nur dann ist eine lange Verweildauer im Organismus möglich. Das Kolloid muß biologisch indifferent sein und wieder aus dem Körper ausscheidbar. Es muß steril sein und von konstanten Eigenschaften, unbeschränkt haltbar, unempfindlich gegen starke Temperaturschwankungen und wirtschaftlich (KUSCHINSKY und LÜLLMANN (83)).

Für die Gelatinepräparate ist die Ausgangssubstanz Rinderknochengelatine. Sie wird zu Polypeptiden abgebaut, welche aus mehreren Aminosäuren bestehen.

Der Abbau im Organismus erfolgt proteolytisch. Meistens werden Oxypolygelatine, Fluid Gelatine oder Polymerisate von abgebauter Gelatine verwendet.

Gelifundol ⁺⁾ , mit dem wir experimentierten, ist eine 5,6% Oxypolygelatine in physiologischer Kochsalzlösung. Das Präparat besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 27 000. Es ist frei von toxischen und pyrogenen Bestandteilen und jeglicher Infektions- oder Unverträglichkeitsgefahr und wird vom Körper völlig ausgeschieden. Möglicherweise benutzt der Körper sogar die verwertbaren Aminosäuren als Energielieferanten oder zum Aufbau körpereigenen Eiweißes (HARRFELDT (58) (In vitro-Versuche mit Pepsin und Trypsin deuten darauf hin (1. c.))).

Hämostaseeffekte wurden bei diesem Präparat nie festgestellt, es ist optimal verträglich und antigenfrei. Wegen seines geringen Molekulargewichts fördert es die osmotische Diurese. Es verursacht keine Viskositätssteigerung (HÄSSIG (60)).

JANZARIK (70) fand im Tierversuch eine Verbesserung der Überlebenszeit im Schock.

LUTZ (87), BUCHBORN (23), AHNEFELD (1), AHNEFELD und HALMAGYI (3), M. SCHNEIDER (108), REHN (95), LASCH (84) referieren über Indikationen der kolloidalen Volumenersatzmittel. TSCHIRREN und PFISTNER (120) weisen darauf hin, daß die Koagulationsvorgänge durch die Gelatine nicht beeinflusst werden.

Die Wirksamkeit der Gelatinepräparate ist noch umstritten. Nach GRUBER und ALLGÖWER (51) hat Gelatine (hier: Hämaccel) im Experiment nur eine wenig bessere Wirkung als Ringerlösung gezeigt; letztere wiederum sei kaum wirksamer gewesen als gar kein Effekt. Arbeiten von GRUBER und BURRI (53) sowie GRUBER (55) kritisieren die geringe Wirksamkeit der Gelatinepräparate. AHNEFELD, HALMAGYI und ÜBERLA (7) untersuchten die Wirksamkeit von verschiedenen kolloidalen Volumenersatzmitteln einer Menge von 400 ml am Menschen. Sie fanden, daß weder Haemaccel noch Periston in der Lage waren, während des vierstündigen Beobachtungszeitraumes das künstlich gesetzte Volumendefizit von 400 ml Blut nach isovolumetrischer Infusion auszugleichen.

Obwohl die ersten Therapieversuche mit Gelatine als Blutersatzmittel schon vor 52 Jahren von HOGAN in Amerika durchgeführt wurden (HÄSSIG (59)), wird der Wert dieses Mittels heute noch so verschieden beurteilt (s.o.), daß weitere Untersuchungen dringend geboten scheinen und in unseren Versuchen unternommen wurden.

⁺⁾ "Biotest" Serum-Institut Frankfurt-Niederrad

2. ABHÄNGIGKEIT DES BLUTVOLUMENS VOM KÖRPERGEWICHT

Nach LUTZ (87) können sich nur einige große Kliniken das Volumetron (Gerät zur Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens mit Hilfe radioaktiv markierten Albumins) leisten. Für viele Kliniken wird das Gerät noch lange Zeit nicht zur Verfügung stehen, und der Arzt in der Praxis oder am Unfallort wird auf Schätzungen des Blutvolumens angewiesen bleiben. Dagegen gehört zu den am leichtesten eruierten Angaben die des Körpergewichtes. Es wäre also wünschenswert, wenn sich zwischen Körpergewicht und Blutvolumen eine enge Beziehung finden ließe, die es ermöglichte, vom bekannten Körpergewicht auf das unbekannte Blutvolumen zu schließen. Eine solche Beziehung wird von SCHOLER (112) und WOLLHEIM (127) behauptet, von JANZARIK und LASCH (70) abgelehnt. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb mit Hilfe radioaktiv markierten Plasmaalbumins nach der Verdünnungsmethode versucht, einen solchen Zusammenhang zu finden und, wenn möglich, durch weitere Angaben noch genauere Volumenschätzungen zu ermöglichen.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. UNTERSUCHUNGSGUT, UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN

Es wird über Versuche an 40 Hunden berichtet. Die Tiere waren Bastarde beiderlei Geschlechts, die fast ausschließlich der Rasse Schäferhund nahestanden. Ihr mittleres Gewicht lag bei 21,6 kg, ihr mittleres Alter bei 4,77 Jahren. Der Ernährungszustand war verschieden, aber ohne extreme Abweichungen vom Durchschnitt. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Die Tiere befanden sich in Rückenlage auf dem Operationstisch. Auf eine sterile Technik wurde verzichtet, da sie - nach FINE (37) - das Ergebnis nicht beeinflusst.

Es wurden nur Einmal-Spritzen verwendet, um die Blutbeschaffenheit nicht zu beeinflussen, etwa durch eingespülte Thromben.

2. PRÄMEDIKATION UND NARKOSE

Als Prämedikation erhielten die Tiere mindestens 10 Minuten vor Versuchsbeginn eine intramuskuläre Injektion von 50 mg Atosil, 50 mg Dolantin und 0,5 mg Atropin. Die Narkose wurde mit 250 - 500 mg Thiopental-Natrium ⁺⁾ eingeleitet. Zur Relaxation vor der Intubation wurden 50 mg des Narkotikums intravenös injiziert. Zur Aufrechterhaltung einer oberflächlichen Narkose genügten 50 - 100 mg Beta-Oxy-Buttersäure ⁺⁺⁾ . Zu Versuchszwecken erhielt ein Tier eine intravenöse Injektion von 80 g dieses Narkotikums. Trotzdem zeigte sich kein Einfluß auf Elektrokardiogramm, Atmung (Blutgase) und Kreislauf (Blutdruck und Durchfluß).

Außer Gamma-OH ^(R) wurden gelegentlich 50 - 100 mg Trapanal ^(R) nach Bedarf gegeben. Die Versuche wurden in Spontanatmung durchgeführt; dieses Verfahren ist deshalb nötig, weil eine veränderte Sauerstoffzufuhr nicht nur auf das Atemzentrum, sondern durch "Mitinnervation" auch auf die Kreislaufregulationszentren einwirkt (SCHNEIDER (96)).

⁺⁾ Trapanal ^(R)

⁺⁺⁾ Gamma-OH ^(R) = Butacid LK 167 Fa. Dr. Franz Köhler Chemie,
Alsbach/Bergstraße

3. ENTBLUTUNG UND INFUSIONSMITTEL

Die Entblutung wurde im arteriellen Unterdruckverfahren durchgeführt. Hierzu kamen Unterdruckflaschen zur Anwendung, die bereits 100 cm³ Na-Citrat enthielten und mit 400 Milliliter Blut gefüllt werden konnten +).

Für Entblutung und Reinfusion des Citrat-Blutes wurden sterile Transfusionsbestecke verwendet. Es wurde grundsätzlich bei Zimmertemperatur gearbeitet und nur Eigenblut reinfundiert.

Bei dem Plasmaersatzstoff handelte es sich um Gelifundol ++), eine 5,6% Oxy-polygelatine in isotonischer, physiologischer Kochsalzlösung (siehe auch S.9).

Das "Biotest-Serum-Institut überließ uns hierzu folgende Angaben:

	pH	Chlor m val/l	Calcium m val/l	EDTA m Mol/l	Natrium m val/l	Molekular- gewicht
Charge 61242	-	-	-	-	-	-
Charge 61302	7,4	150	6	1,0	154	-
Charge 61322	6,9	158	6	1,0	154	-
Charge 62502	7,8	110	1,2	1,0	130	~27.000

Die relative Viskosität für Gelifundol wurde kürzlich von JANZARIK und LASCH (70) mit 1,62 angegeben.

4. BESTIMMUNG VERSCHIEDENER KREISLAUFGRÖSSEN

a) Blutvolumen

Methode der Volumenbestimmung

Die Volumenbestimmungen wurden mit dem Volemetron +++)) nach WILLIAMS und FINE (125) durchgeführt. Mit diesem Gerät wurde die Verdünnung von injiziertem RJHSA (Radio-Jodinated-Human-Serum-Albumin) im Gesamtblut gemessen. Es wurden Testdosen mit durch das Isotop ¹³¹I radioaktiv markiertem Albumin +++)) verwendet.

+) "Biotest"-Serum-Institut, Frankfurt-Niederrad

++) "Biotest"-Serum-Institut, Frankfurt-Niederrad

+++)) Fa. Ames-Atomium, Den Haag

++++)) Fa. Ames-Atomium, Den Haag

Dieses Isotop ist nach HEVESY (64) ein β - und γ -Strahler mit einer Halbwertszeit von 8,04 Tagen. Die Testdosis betrug jeweils $5 \mu\text{C J }^{131}$. Die Radioaktivität dieser Menge entspricht etwa 1/20 der bei einer Röntgenaufnahme des Thorax aufgenommenen Strahlung (AHNEFELD, FREY und HALMAGYI (2)). Nach SCHOLER (112) entspricht sie der pro Woche tolerierten Dosis-Strahlung.

Die radioaktiv markierte Substanz war in gebrauchsfertigen Plastikspritzen abgepackt (kein Verlust durch Aufziehen in eine Spritze), unter stets gleichen Bedingungen angeliefert und kühl aufbewahrt worden. Die Mischungszeit der Testsubstanz im Körper betrug konstant 10 Minuten. Injektionsort und Entnahmeort für die "postmix"-Substanz (s. u.) waren weit voneinander entfernt.

Die Messung besteht aus folgenden Arbeitsgängen:

- 1) Messung der Radioaktivität der Substanz und Speicherung des Wertes im "Gedächtnis" des Gerätes.
- 2) Entnahme des Normal- ("premix-") Blutes und Injektion der Testdosis.
- 3) Messung der in der Spritze zurückgebliebenen Restaktivität und automatische Subtraktion dieses Wertes von dem der Gesamtaktivität.
- 4) 10 Minuten nach der Injektion Entnahme des "postmix"-Blutes und Messung seiner Radioaktivität.

Das "Gedächtnis" wird durch die Aktivitätsdifferenz zwischen "premix"- und "postmix"-Blut entladen. Das Blutvolumen kann direkt in Litern abgelesen werden, denn die für die Entladung benötigte Zeit ist eine direkte Funktion der Isotopenverdünnung (siehe auch AHNEFELD, FREY und HALMAGYI (2), EUFINGER (32)).

b) Systolischer und diastolischer Blutdruck

Die Druckmessungen wurden in Horizontallage endständig hoch an der Arteria femoralis und teilweise der Arteria carotis dextra durchgeführt. Diese Arterien waren kanüliert und mittels kurzer Plastikschläuche mit den Statham-Elementen verbunden worden.

Die verwendeten Druckmeßbrücken stammten von

1. Fa. Liechti AG, Bern, Elektromanometer, Type 2000, Nr. 23312, 15 Watt, Frequenz 50 - 60 Hz, Volt 110 - 250 und
2. Fa. Fritz Hellige & Co. GmbH, Freiburg im Breisgau, List. -Nr. Na-88 K, Fabrik-Nr. 0850, 220 Volt, 66 VA, 50-60 Per., dazu Statham-Druckelement P 230 Nr. 7949.

Wir danken Herrn Dr. Halmagyi vom Institut für Anaesthesiologie für die Überlassung des Gerätes und der Meßsubstanz.

c) Arterieller Blutstrom pro Minute und pro Pulszeit

α) Prinzip der Blutströmungsmessung (siehe auch Abb. 1 und 2)

Wenn ein magnetisches Feld senkrecht um die Hauptströmung einer (elektrisch leitenden) Flüssigkeit angelegt wird, dann kann mit 2 Elektroden, die in einer Linie senkrecht zur Strömungsrichtung und zum magnetischen Feld angelegt sind, ein elektrisches Potential abgeleitet werden. Verläuft die Strömung senkrecht zur Achse eines Rohres, was gemeinhin für Rohre mit gleichmäßig rundem Querschnitt zutrifft, so ist das zwischen den Elektroden erzeugte Potential proportional der durchschnittlichen Strömungsgeschwindigkeit über dem Querschnitt und deshalb zu der während einer Sekunde durch das Rohr fließenden Flüssigkeitsmenge.

Für die Messung bieten sich dann prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- 1) Das Blutgefäß wird eröffnet und seine Enden mit einem Rohr verbunden, an dem die Elektroden angebracht sind ("cannulated flowmeter").
- 2) Man legt das unversehrte Gefäß zwischen die magnetischen Pole mit außen angebrachten Elektroden ("cuff flowmeter").

Die zweite Methode wurde für die zu beschreibenden Versuche benutzt (siehe auch die Darstellungen von EVANS (35), ATTINGER (13), KRAMER, LOCHNER und WETTERER (82), KOLIN (80), BARNES (14), WYATT (128), YANOF (129), ferner von PIEPER (94) und SCHER, ZEPEDA and BROWN (105), CAPPELEN (25), TERNBERG and BUTCHER (118), CAPPELEN and VIKTOR (25)).

β) Unsere Blutströmungsmessungen wurden in der Regel an der Arteria femoralis, zu Vergleichszwecken auch an der Arteria carotis dextra, an Nieren- und Milzarterien und venösen Gefäßen vorgenommen (siehe auch Abb. 10). Das verwendete Gerät (KIRON AC 10 000 Blutdurchflußgerät mit Nullreferenz, Fa. Picker) arbeitet bei 220 V, 50 Hz und Sinuswellen. Es ist unempfindlich gegen Hämatokritänderungen im physiologischen Bereich. Elektrischer und mechanischer Nullpunkt stimmen innerhalb einer Abweichungsbreite von $\pm 1\%$ des Meßbereiches für alle Meßköpfe ("sensors") überein. Die verwendeten Meßköpfe waren für einen äußeren Gefäßdurchmesser von 2, 4 und 8 mm geeignet. Die Eichung wurde mehrmals nach den Angaben der Firma in vitro (Durchströmung durch Resektion gewonnener Blutgefäße passender Stärke mit physiologischer Kochsalzlösung und Auffangen der Lösung im Meßzylinder) durchgeführt und in vivo kontrolliert.

Die KIRON - Stromuhr gibt die jeweilige Strömungsmenge ("pulsatile flow") und die mittlere Strömungsmenge ("mean flow") an. Die Pulsatile flow-Kurve zeigt meist einen äußerst unruhigen Verlauf; deshalb wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet, ihren Verlauf in Zahlenangaben be-

zu wollen. Sie dient aber bei der Registrierung als wertvolle Kontrollmöglichkeit für die Zuverlässigkeit der Mean flow-Aufzeichnung. Diese sowie der mittlere Pulsatile flow (errechnet als Quotient aus dem mittleren Durchfluß pro Minute und der mittleren Pulsdauer) sind physiologisch wichtig und werden im folgenden angegeben.

Die Zahlenwerte für die Größe der Blutströmung sind aus der Verlaufskurve abgelesen, die nach vorausgegangener Eichung fortlaufend auf Millimeterpapier registriert worden war.

d) Arterieller Hämatokrit

Die Hämatokritbestimmung wurde mit einer Micro-Haematokrit-Zentrifuge ⁺⁾ (5000 Umdrehungen pro Minute; Laufzeit 5 Minuten) und heparinisierten Meßröhrchen ⁺⁺⁾ durchgeführt.

e) Peripherer Widerstand

Der periphere Widerstand wurde bestimmt nach der Formel:

$$\text{PRU} = \frac{\text{PR in mm Hg}}{\text{Flow in ml/min.}}$$

Sie wird angegeben von SMITH, REEVES und HINSHAW (115) mit der Erklärung:

PR = arterial pressure in mm Hg

flow is ml/min, and

PRU = peripheral resistance units calculated by the formula.

f) Pulsfrequenz

Die Pulsfrequenz ergab sich aus der Zahl der aus der fortlaufend registrierten Blutdruck-Verlaufskurve erkennbaren Herzaktionen in der durch den Sekunden-schreiber markierten Zeiteinheit (umgerechnet auf die Zeiteinheit 1 Minute).

⁺⁾ Fa. HAWKSLEY & SONS, London

⁺⁺⁾ Cat. No. A 803

III. ANGEWANDTE STATISTISCHE METHODEN

Die Anwendung statistischer Methoden ermöglicht eine Aussage darüber, ob in gleichartigen Versuchsreihen gewonnene Ergebnisse verallgemeinert werden können, d. h., ob bei anderen vergleichbaren Individuen unter gleichartigen physiologischen Bedingungen dieselben Ergebnisse erwartet werden können. Eine Hypothese ist "mit der Beobachtung vereinbar", wenn die statistische Sicherheit der Befunde gleich oder größer ist als 95%. Sie wird dann als statistisch "auffällig" oder "bemerkenswert" bezeichnet. Beträgt die statistische Sicherheit einer Hypothese 99% oder mehr, so spricht man von einer "signifikanten Wahrscheinlichkeit" oder kurz "Signifikanz" und bezeichnet die Hypothese als "statistisch gesichert" (nach KOLLER (79)).

Bei den vorliegenden Untersuchungen kamen zur Anwendung:

- I. Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichung zur Kennzeichnung der Verteilung der Ausgangswerte.
- II. t - Test im paarweisen Vergleich bzw. Bestimmung des Konfidenzintervalles für den Mittelwert der Differenzen aus Ausgangswerten und entsprechenden Werten nach verschiedenen großen Zeitabständen. Hierdurch kann die Wirkung der Entblutung (und z. T. einer darauffolgenden Infusion mit Blut oder kolloidalem Volumenersatzmittel) beurteilt werden.
- III. Korrelationsrechnung zur Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen den blutentnahmebedingten Veränderungen bei zwei Variablen (z. B. Blutvolumen und Hämatokrit) besteht.

I. Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichung:

1. Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

2. Standardabweichung:

$$s = \frac{1}{\sqrt{n-1}} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

Die Standardabweichung gibt die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert wieder. Es ist zweckmäßig, sie nach Formel (3) zu berechnen.

$$s = \sqrt{\frac{s_{xx}}{n - 1}} \quad (3)$$

$$\text{dabei ist } s_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \cdot \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2$$

die sogenannte Summe der Abweichungsquadrate.

II. Der t - Test im paarweisen Vergleich ist zur statistischen Auswertung der vorliegenden Ergebnisse besonders geeignet, da er die Streuung zwischen den einzelnen Tieren für den Vergleich eliminiert. Jedes Tier gilt als sein eigener Vergleich.

Folgende Angaben haben sich dabei neben Mittelwert und Standardabweichung als zweckmäßig erwiesen:

3. Standardfehler des Mittelwertes:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (4)$$

4. Prüfgröße t:

Geht man von den Differenzen d_i aus, dann ist die Größe

$$t = \frac{\bar{d} - 0}{s_{\bar{d}}} \quad (5)$$

t - verteilt mit $n - 1$ Freiheitsgraden. Die Verteilung von t ist bekannt. Die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit kann aus einer Tabelle abgelesen werden.

III. Durch die Korrelationsrechnung wird die Hypothese geprüft, ob zwischen zwei Meßgrößen ein statistisch gesicherter linearer Zusammenhang besteht. Die Verteilung der Größe r

$$r = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_{xx} \cdot s_{yy}}} \quad (6)$$

ist bekannt. In (6) bedeutet

$$s_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\sum x \cdot \sum y}{n} ;$$

s_{xx} bzw. s_{yy} werden nach Formel (3) berechnet.

Die Grenzwerte für r bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 1\%$ können aus einer Tabelle abgelesen werden. Die Regressionsgleichung von x auf y (auf der die besten Schätzwerte von y liegen, wenn man von x ausgeht), lautet

$$y_R = b \cdot x + a,$$

wobei

$$b = \frac{s_{xy}}{s_{xx}}$$

und

$$a = \bar{y} - b \bar{x}$$

ist.

IV. ERGEBNISSE

1. AKUTER HÄMORRHAGISCHER SCHOCK

a) Ausgangswerte

Nach Einleitung der Narkose, die möglichst oberflächlich gehalten wurde, wurden die Ausgangswerte bestimmt.

	Zahl der Tiere	Mittelwert	Standard- abweichung
Blutvolumen in l	40	2,40	+ - 0,62
Hämatokrit in Vol%	37	41,86	+ - 5,05
Peripherer Widerstand	17	1,76	+ - 0,79
Systol. Blutdruck in mm Hg	38	192,21	+ - 27,81
diast. Blutdruck in mm Hg	38	143,08	+ - 26,88
Mittlerer Blutstrom in der Arteria femor. in ml/min.	21	113,24	+ - 43,14
Mittlerer Blutstrom in der Arteria femor. in ml/Puls	20	0,78	+ - 0,34
Pulsfrequenz	38	155,18	± 34,53

Die Ausgangswerte wurden im sog. "steady state" bestimmt, weil "alle Anaesthetika . . . auch die Atmung wesentlich beeinflussen" (EBERLEIN (28)).

b) Die Veränderungen von Meßgrößen des Kreislaufs während halbstündiger und fünfzigprozentiger Entblutung

Sie wurden zu den verschiedensten Zeitpunkten und Entblutungsstadien beobachtet und zeigten etwa folgendes Bild:

Der Blutdruck fällt einheitlich schon während der ersten 10 Minuten der halbstündigen Entblutungsdauer (in dem bei der arteriellen Entblutung im Unterdruckverfahren der Blutverlust am größten ist) um etwa 20% ab, systolisch

etwas weniger als diastolisch.

Auch während der zweiten 10 Minuten Entblutungsdauer erfolgt eine Abnahme von rund 20%; hier systolisch etwas deutlicher als diastolisch.

Während der letzten zehn Minuten ist dann der systolische Blutdruck um fast 70%, der diastolische um 62% seines Ausgangswertes abgefallen.

Der mittlere arterielle Blutstrom in der Arteria femoralis sinkt während der ganzen Entblutungsdauer etwa gleichmäßig, aber geringgradiger ab als der Blutdruck (siehe aber als Ausnahme Abb. 10).

Der periphere Widerstand wird deshalb schwach erniedrigt gefunden. Die Frequenz zeigt individuelle Schwankungen, insgesamt jedoch einen gleichmäßigen Anstieg um etwa 17 Schläge/Minute bei Entblutungsende.

Der arterielle Blutstrom pro Puls in der Femerolarterie fällt unter größeren Schwankungen insgesamt deutlich ab.

Der arterielle Hämatokrit sinkt relativ gleichmäßig proportional zur entnommenen Blutmenge ab (z. B. 47:44:41 Vol% nach 300, 600 und 900 cm³ Blutentnahme in gleichen Zeiträumen; 42:40:37,5 Vol% nach 300, 600 und 800 cm³ Entnahme; 44,5:39,5:38:35 Vol% nach 300, 650, 900 und 1270 cm³ Entnahme in einzelnen Versuchen.

c) Zuverlässigkeit der Blutvolumenbestimmung im Schock:

Bei 21 Hunden wurde das Ist-Blutvolumen bestimmt und ihnen hierauf zu durchschnittlich 50% entnommen, wobei die Entblutungszeit im Mittel bei 17 Minuten lag. An die Entblutung wurde sofort eine neuerliche Blutvolumenbestimmung angeschlossen. Das Ergebnis zeigt Abb. 4.

Es fand sich eine deutliche Signifikanz ($r = 0,76$) zwischen dem tatsächlichen und dem mit dem "Volemetron" gemessenen Blutvolumenverlust. Die im Mittel entnommene Blutmenge betrug 1,27 Liter, der meßbare Volumenverlust belief sich auf knapp 1 Liter (0,98 Liter). Die Erklärung hierfür folgt weiter unten.

d) Veränderungen von Meßgrößen des Kreislaufs im akuten hämorrhagischen Schock durch 50%ige Entblutung:

Bei 22 Hunden wurde das Verhalten von Blutvolumen, arteriellem Hämatokrit, peripherem Widerstand, systolischem und diastolischem Blutdruck, mittlerem Durchfluß (Mean-Flow) pro Minute und pro Herzschlag in der Arteria femoralis sowie die Schlagfrequenz bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Darin ist jeweils die Differenz zwischen Normalwert (vor der Entblutung bestimmt) und dem Meßwert zum jeweiligen Zeitpunkt nach der Entblutung aufgetragen. "n" gibt die Anzahl und "d" den Mittelwert der errechneten Differenzen wieder. Statistisch "auffällige" und statistisch "signifikante" Werte für "t" sind entsprechend markiert (siehe Legende zu Tab. 4). Die Zeitangaben beziehen sich auf den Entblutungsbeginn.

Eine halbe Stunde nach Entblutungsbeginn (siehe auch Abb. 3) (Zeitpunkt II) betrug der meßbare Blutverlust im Mittel nur 980 Milliliter, obwohl ein um ca. 250 Milliliter größeres Blutvolumen entzogen worden war (siehe auch Abb. 3). Zu diesem Zeitpunkt erreichten die Tiere meist den "steady state" (siehe auch Abb. 6).

Setzt man eine ausreichende Genauigkeit der Blutvolumenbestimmung voraus, so ergibt sich notwendig eine Flüssigkeitszunahme von 250 Millilitern im intravasalen Raum gegenüber dem nach der Entblutung im Körper zurückbleibenden Restblut.

Der arterielle Hämatokrit zeigt einen Abfall um 5,38 Vol%; gleichzeitig findet sich ein Absinken des peripheren Widerstandes um $0,60 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$.

Der systolische Blutdruck ist extrem vermindert, um 33 mm Hg weniger ist auch der diastolische Blutdruck reduziert; daraus folgt für die mittlere Amplitudenverschmälerung: $P_s - P_d = \boxed{\Delta p} = 33 \text{ mm Hg}$. Da bei einem Teil der Tiere auf die Messung der Durchströmung der Arteria femoralis zugunsten einer Durchflußmessung in anderen Kreislaufgebieten (siehe Teil II) verzichtet wurde und uns nicht alle Messungen in der Schocksituation technisch zuverlässig erschienen, wurde der Durchfluß nur in maximal 7 Fällen bewertet, demzufolge auch der periphere Widerstand. Der mittlere Durchfluß durch die Femoralarterie fiel von 133 um 51 auf 82 Milliliter/Minute, zeigte aber bisweilen gleich nach der Entblutung noch auffallend hohe Werte (siehe auch Abb. 7).

Die Pulsfrequenz nahm um durchschnittlich 16 Schläge/Minute zu gegenüber der Ausgangsfrequenz. Dabei fiel jedoch bei neun der zweiundzwanzig Tiere eine Frequenzverminderung um im Mittel 14 Herzschläge/Minute auf. Alle genannten Parameter zeigen signifikante Veränderungen gegenüber ihren Ausgangswerten mit Ausnahme des mittleren Blutdurchflusses durch die Femoralarterie und der Herzfrequenz, deren Alterationen jedoch statistisch wahrscheinlich sind (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%).

ß) Eine Stunde nach Entblutungsbeginn (Zeitpunkt III) zeigen sich folgende Veränderungen:

Das Blutvolumen ist gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 870 Milliliter reduziert, hat also gegenüber der vor einer halben Stunde gemessenen Menge um 110 Milliliter zugenommen. Die gesamte Kompensation beträgt jetzt 360 ml d. i. 15,0% des Ausgangsvolumens. Die Signifikanz des Volumenunterschiedes zum Ausgangswert ist gegenüber Zeitpunkt II (= 1/2 Stunde nach Entblutungsbeginn) vermindert, bleibt aber deutlich erhalten.

Der arterielle Hämatokrit zeigt trotz des vermehrten Volumens eine geringfügige Abnahme (im Mittel 0,12 Vol%).

Der periphere Widerstand weist bei verschiedenen Tieren so starke Abweichungen auf, daß keine signifikante oder auch nur auffällige Gesetzmäßigkeit mehr zu erkennen ist. Insgesamt hat er den Ausgangswert fast wieder erreicht.

Der systolische Blutdruck hat annähernd um die Hälfte seines Abfalls während der Entblutung zugenommen, er liegt noch 72 mm Hg unter dem Normalwert.

Der diastolische Blutdruck steigt ebenfalls um knapp die Hälfte seines Entblutungs-Druckverlustes an. Da dieser Druckverlust jedoch um 33 mm Hg geringer als der systolische war, ergibt sich, daß die Amplitude wieder um 19 mm Hg zunimmt. Die sich verringemde statistische Signifikanz im Verhältnis des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Zeitpunkt I zu dem des Zeitpunktes III weist auf die kleiner werdende Druckdifferenz zwischen diesen Zeitpunkten hin.

Die Höhe des mittleren arteriellen Femoralisdurchflusses bleibt seit der Messung zum Zeitpunkt II praktisch unverändert. Der arterielle Femoralisdurchfluß pro Puls fällt gegenüber Zeitpunkt I weiter ab. Der Grund hierfür liegt im Verhalten der Pulsfrequenz (s. u.).

Die Pulsfrequenz ist erst jetzt statistisch signifikant erhöht. Der Anstieg beträgt im Durchschnitt 20,52 Herzaktionen/Minute.

1 1/2 Stunden nach Entblutungsbeginn (Zeitpunkt IV) zeigt das Blutvolumen wie bisher im Verlauf des Schocks eine steigende Tendenz (siehe auch Abb. 5). Die Signifikanz in der Differenz zum Ausgangsvolumen sinkt demgemäß ab.

Der arterielle Hämatokrit weist gegenüber den Messungen zum Zeitpunkt II und III eine verstärkte Abnahme auf (1,77 bzw. 1,65 Vol%), d.h. die Viskosität des Blutes nimmt ab.

Der Wert des peripheren Widerstandes zeigt auch zum Zeitpunkt IV keine Signifikanz im Vergleich zu den Ausgangswerten ($\bar{d} = - 0,02$).

Der systolische Blutdruck differiert nur noch um 48 mm Hg vom anfänglichen Blutdruck.

Die statistische Signifikanz dieser Differenz hat sich dementsprechend weiter verringert.

Beim diastolischen Blutdruck zeigt sich dieselbe Tendenz: Anstieg des Blutdruckes und abnehmende Signifikanz seines Unterschiedes zum Normaldruck. Die Amplitude steigt um weitere 6 mm Hg.

Der mittlere arterielle Durchfluß nähert sich bis auf eine Differenz von 14,33 ml/Minute seinem Ausgangswert.

Der arterielle Durchfluß pro Puls fällt jedoch gegenüber dem Ausgangswert weiterhin ab (0,65 Milliliter).

Die Pulsfrequenz - Zunahme gegenüber dem Normalwert beträgt 1 1/2 Stunden nach Entblutungsende im Mittel 53 Schläge/Minute.

Abb. 8 zeigt einen Ausschnitt aus der Verlaufskurve von Blutdruck sowie mittlerem Blutstrom in der Sekunde und in der Pulszeit 2 Stunden nach Entblutungsbeginn (Schockspätphase).

e) Korrelation der Veränderungen des Blutvolumens mit denen anderer physiologischer Größen unmittelbar nach halbstündiger und fünfzigprozentiger Entblutung

Tab. 2 zeigt die Ergebnisse, die sich bei der Korrelationsrechnung über Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des Blutvolumens einerseits und weiterer physiologischer Größen andererseits im Entblutungszeitraum (1/2 Stunde) fanden. Die Bestimmungen wurden jeweils unmittelbar vor und 1/2 Stunde nach Entblutungsbeginn, d.i. nach Entblutungsende, durchgeführt. Die durchschnittliche Differenz der sich ergebenden Werte ist unter " $\bar{y}$ " aufgeführt; " $\bar{x}$ " gibt den damit korrelierten Volumenunterschied an. "n" zeigt die Anzahl der Beobachtungen, und "r" ist der Korrelationskoeffizient.

Lediglich der arterielle Hämatokritverlust wies in unseren Versuchen eine signifikante Beziehung zum Blutverlust auf (siehe Abb. 9).

Für die übrigen Meßgrößen lag "r" unter der 95%-Wahrscheinlichkeitsgrenze.

2. VERÄNDERUNGEN IM PROTRAHIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

Unter dem Begriff "Protrahierter hämorrhagischer Schock" wird - nicht ganz zutreffend - ein durch protrahierte, d.h. durch in bestimmten zeitlichen Abständen erfolgende Entblutung bedingter Schockzustand verstanden.

Sechs Hunden wurden in zwei bzw. drei Fraktionen insgesamt zwischen 34,1% und 52,3% ihres Ausgangsblutvolumens entzogen.

1) Das erste Tier (22 Kilogramm Gewicht, Ausgangsblutvolumen 2,51 Liter) zeigte nach einem Blutverlust von 12,1% seines Normalvolumens einen "Jod-Albumin-Raum" von 88,0%. Die Entblutungszeit betrug dabei eine Stunde, die Blutentnahme verlief nicht kontinuierlich. Der systolische und diastolische Blutdruckabfall in Arteria carotis dextra und Arteria femoralis blieben unter 10%, der Hämatokrit (Ausgangswert 40 Vol%) war erniedrigt.

Nach einer zusätzlichen Entblutung von 10,9% bei einer Entblutungszeit von 33 Minuten lag das Blutvolumen bei 78,1% des Ausgangsvolumens, der systolische und diastolische Blutdruck war auf 49/43 mm Hg in der Arteria femoralis abgefallen, und der Carotidruck wies entsprechende Werte auf. Der Hämatokritwert lag bei 35 Vol% und fiel nach einer weiteren Entblutung von 10,3 Vol% bei einer Entblutungsdauer von 40 Minuten auf 31,5 Vol% ab.

Eine Eigenbluttransfusion von 25% des Ausgangsvolumens vermochte die Schock-symptome zu beheben.

2) Bei einem Tier mit 15 Kilogramm Körpergewicht und 1,8 Liter Blutvolumen fiel die Blutmenge nach einer Entblutung in Höhe von 32,4% nur um 19,4%.

Die Entblutungszeit betrug dabei eine Stunde. Weder systolischer noch diastolischer Blutdruck, noch Hämatokritwert sanken merklich ab. Dagegen fiel der arterielle Durchfluß in der Arteria femoralis um 33%, und die Frequenz stieg von 90 auf 190 Pulsschläge pro Minute. Der Hämatokritwert erhöhte sich von 39 auf 41 Vol%. Nach einer weiteren Entblutung von 11,9% und einer Entblutungszeit von 25 Minuten fiel das Blutvolumen um 5,1%. Der Blutdruck zeigte wieder keine Änderung, der arterielle Durchfluß sank auf nicht mehr einwandfrei kontrollierbare Werte ab, und die Frequenz stieg um weitere 29 Pulsschläge auf 219 pro Minute an. Der Hämatokrit nahm um 0,5 Vol% zu.

Nach einer Entblutung von 14,4% innerhalb einer halben Stunde sank jedoch der Blutdruck auf 40/13 mm Hg, die Frequenz auf 160 Schläge/Min. und der Hämatokrit auf 37,5 Volumenprozent.

Der Durchfluß in der Arteria femoralis pro Minute blieb weiterhin zu niedrig, als daß technisch einwandfreie Angaben über seine Größe hätten gewonnen

werden können. Eine Eigenbluttransfusion von 41,6% des Ausgangsvolumens in 30 Minuten konnte die Irreversibilität des Schocks nicht mehr aufhalten.

3) Ein Tier mit einem Gewicht von 13,5 Kilogramm und einem Blutvolumen von 1,25 Litern wurde einem zweimaligen Entzug von je 22% des Volumens unterworfen. Die Entblutungszeiten lagen bei 30 bzw. 45 Minuten. Zwischen den beiden Entblutungen lagen nur 12 Minuten, die zur Bestimmung des Blutvolumens benötigt wurden.

Das Blutvolumen war nach der ersten Entblutung auf 91,2%, nach der zweiten Entblutung auf 88,8% seiner Ausgangshöhe zurückgegangen. Systolischer und diastolischer Blutdruck in Arteria femoralis und Arteria carotis dextra, mittlerer arterieller Durchfluß/Minute, arterieller Durchfluß/Pulsschlag, Pulsfrequenz und arterieller Hämatokritwert fielen nahezu kontinuierlich, aber schwach ab. Nach beiden Entblutungen blieb der "steady state" erhalten.

Aus ungeklärten Gründen kam das Tier 75 Minuten nach der zweiten Entblutung ad exitum. 18 Minuten nach dieser zweiten Entblutung fand sich ein Blutvolumen im "Jod-Albumin-Raum" von 55,2%, nach 62 Minuten ein solches von 47,2% des Ausgangsvolumens. Auch durch eine Eigenbluttransfusion von 430 Milliliter (= 34,4% des Ausgangsvolumens) ließ sich der Exitus nicht abwenden. Der postmortale mikroskopische Befund ergab: Schwere Stauung der Niere und Leber, Anämie der Lungen, hämorrhagisches Exsudat im Oberbauch, blaßes und rechts-dilatiertes Herz, harte und anämische Milz, erhebliches subkutanes Ödem.

4) Eine Entblutung von zweimal 24% des Ist-Blutvolumens (2,12 Liter) wurde bei einem 28 Kilogramm schweren Tier durchgeführt. Die Entblutungszeit betrug jeweils eine Stunde und war durch die dazwischenliegende Blutvolumenbestimmung unterbrochen.

Nach der ersten Entblutung fand sich ein um nur 4,7% vermindertes Blutvolumen. Systolischer und diastolischer Blutdruck in Arteria carotis dextra und Arteria femoralis waren deutlich erniedrigt, ebenso der Blutstrom pro Minute (von 114 auf 41 ml pro min.) und pro Pulsschlag (von 1,10 auf 0,37 ml/min) in der Femoralarterie sowie der arterielle Hämatokrit. Die Frequenz war von 104 auf 110 Pulsschläge/Minute angestiegen. Dennoch zeigte das Tier schon sofort nach Entblutungsende das Zustandsbild des sog. "steady state".

Nach der zweiten Entblutungsphase lag das Blutvolumen des Versuchstieres bei 82,5%. Arterieller Blutdruck, Blutstrom und Herzfrequenz hatten sich in der kurzen Pause zwischen den beiden Entblutungen weitgehend

erholt und waren nach dem Ende der ersten Entblutungsphase, gegenüber dem Ende der zweiten, nicht wesentlich verändert. Der Hämatokrit zeigte eine Verminderung von 44 (Normalwert) auf 33% des Blutvolumens. Auch nach der zweiten Entblutungsphase blieb der "steady state" erhalten.

Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigte das Versuchstier bei allen Parametern eine Tendenz zur allmählichen Normalisierung der physiologischen Situation. Auch die intravenöse Reinfusion von 400 Millilitern Eigenblut vertrug es gut.

5) Bei einem zweijährigen männlichen Tier von 23 Kilogramm Körpergewicht und 2,70 Liter Blutvolumen kam es durch einen Narkosezwischenfall zu einem unvorhergesehenen Blutverlust, dessen Höhe durch eine sofortige Volumenmessung mit 830 Milliliter bestimmt wurde. Der tatsächliche Endverlust dürfte etwas höher gelegen haben; da in die Volumenmessung vermutlich schon Kompensationsvorgänge eingegangen sind.

Systolischer und diastolischer Blutdruck in Arteria carotis communis und Arteria femoralis fielen auf 33/13 bzw. 49/29 mm Hg ab, die Pulsfrequenz stieg um elf Herzschläge in der Minute an.

Innerhalb der nächsten 51 Minuten wurde bis zu einer Gesamtentnahme von 52% entblutet. Das ermittelte Blutvolumen betrug noch 51,1% des Normalvolumens. Der Blutdruck in der Arteria femoralis fiel auf 38/25 mm Hg, in der Arteria carotis auf 24/4 mm Hg. Auch die Frequenz sank geringfügig und kurzzeitig ab. Der arterielle Hämatokrit-Anteil am Blutvolumen verringerte sich von ursprünglich 46% auf 34%.

3. HÄMORRHAGISCHER SCHOCK NACH SPLENEKTOMIE

Bei 7 Tieren mit einem Durchschnittsgewicht von 19,81 Kilogramm und einem mittleren Blutvolumen von 2,24 Litern wurden die Auswirkungen der Splenektomie auf den Entblutungsschock untersucht. Zwischen der Splenektomie und der Entblutung lagen durchschnittlich 44 Minuten, die Entblutungszeit betrug 25,0 Minuten.

Nach der Splenektomie war das Blutvolumen um 150 Milliliter vermindert, der Blutdruck in der Arteria femoralis um 14/17 mm Hg und der arterielle Durchfluß pro Minute um 29 Milliliter/min. abgesunken, der Durchfluß pro Pulsschlag mit Schwankungen insgesamt gleich geblieben, der periphere Widerstand und die Frequenz schwach gestiegen (12 Pulsschläge pro Minute) und der arterielle Hämatokrit deutlich verändert.

Eine halbe Stunde nach Entblutungsbeginn, d.i. nach Entblutungsende, konnte in einem Fall das allerdings 9jährige Tier trotz Suprarenin-Injektion nicht mehr am Leben erhalten werden. In 3 weiteren Fällen konnte keine sicher technisch einwandfreie Verlaufskurve des arteriellen Blutstromes mehr gewonnen werden. Es zeigte sich eine Volumen-Kompensation (in einem Versuch mit 58,4% Blutentnahme lag das Blutvolumen noch bei 49,3% des Ausgangswertes). Der Blutdruck fiel auf 55/37 mm Hg. Die Frequenz sank um durchschnittlich 11 Schläge pro Minute, der arterielle Hämatokrit um 10 Volumenprozent ab.

1 Stunde nach Entblutungsbeginn war bei insgesamt drei Tieren der Exitus eingetreten, zwei weitere wurden durch Volumensubstitution (1000 cm³ Gelifundol + 250 cm³ pH-Norm-Lösung bzw. 850 cm³ Citrat-Blut) am Leben erhalten. Die beiden letzten Hunde der Versuchsreihe zeigten einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes von 69/51 auf 101/65 bzw. 34/25 auf 60/34, der Pulsfrequenz von 162 auf 177 bzw. von 150 auf 158 Herzaktionen in der Minute, des arteriellen Durchflusses in der Arteria femoralis von 88 auf 118 bzw. von 44 auf 79 Millimeter pro Minute und von 0,54 auf 0,67 bzw. von 0,29 auf 0,50 Milliliter pro Pulsschlag. Der periphere Widerstand sank von 0,70 auf 0,68 bzw. von 0,65 auf 0,57. Das Blutvolumen wies in einem Fall keine Veränderung auf.

1 1/2 Stunden nach Entblutungsbeginn fand sich bei den zuletzt beschriebenen Tieren ein arterieller Blutdruck von 92/71 bzw. 56/32 mm Hg, eine Pulsfrequenz von 179 bzw. 178 Herzaktionen pro Minute, ein peripherer Widerstand von 0,76 bzw. 0,48 sowie ein arterieller Durchfluß in der Arteria femoralis von 105 bzw. 88 Milliliter in der Minute und 0,59 bzw. 0,49 Milliliter pro Pulsschlag.

4. REINFUSION VON AUTOLOGEM CITRAT-BLUT IM AKUTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

In 8 Versuchen wurde nach der Entblutung eine Reinfusion von Eigenblut vorgenommen. Die Tiere hatten im Mittel ein Gewicht von 22,5 Kilogramm und ein Blutvolumen von 2,82 Litern. Die Entblutungszeit betrug 16 Minuten, die Entblutungsmenge 50% des Normalblutvolumens. In einem Fall wurden bei einer Entblutungszeit von 20 Minuten 55% der Blutmenge entzogen, das Blutvolumen wurde anschließend mit 0,83 Litern = 39,5% und eine halbe Stunde später mit 0,89 Litern = 42,4% des Ausgangsblutvolumens bestimmt. Zum Zeitpunkt der letztgenannten Volumenmessung war der Blutdruck in der Arteria

femoralis von 19/11 unmittelbar nach der Entblutung auf 55/25 mm Hg angestiegen, die Pulsfrequenz lag bei 160 Herzaktionen pro Minute, und kurzzeitig war wieder "steady state" eingetreten. Wenige Minuten später kam es aber zum Atemstillstand und akutem Blutdruck- und Frequenzabfall. Trotz Sauerstoffbeatmung, Reinfusion von 800 Millilitern Citrat-Blut (teilweise arteriell) und intravenösen Injektionen von 1 x 2 und 1 x 1 Ampullen Adrenalin war der Exitus nicht mehr zu vermeiden.

Fünf der restlichen Tiere erhielten eine Eigenblut-Reinfusion von 30% ihres Normalvolumens. Die Veränderungen gegenüber der Ausgangssituation sind in Tab. 3, die Blutvolumen- und Hämatokrit-Verhältnisse in Abb. 11 dargestellt.

Danach betrug das durchschnittliche Ausgangsblutvolumen 2,61 Liter, die Entblutungszeit 12,2 Minuten, die Entblutungsmenge lag bei 47,45%. Knapp zweieinhalb Stunden nach Entblutungsbeginn wurde die Reinfusion durchgeführt. Infundiert wurden 30% der vor der Entblutung bestimmten Blutmenge während einer Zeit von 38,2 Minuten.

Abb. 11 zeigt einen kräftigen Volumenabfall während der Entblutung (0,91 Liter), einen langsamen Anstieg nach der Entblutung (0,09 Liter) und einen deutlichen Anstieg während der Reinfusion (0,26 Liter), dessen Höhe aber nicht einmal den dritten Teil des entblutungsbedingten Volumenverlustes erreicht. Der arterielle Hämatokrit fällt während der Entblutung von 45,2 auf 37,9 Volumenprozent ab, sinkt bis zum Beginn der Reinfusion weiter auf 35,8% und steigt durch die Reinfusion auf 36,4% an.

Der systolische und diastolische Blutdruck fällt während der Entblutung um 59/52 mm Hg ab, nimmt dann stetig zu, bleibt aber trotz der Reinfusion unter den Normalwerten und erreicht diese 15 Minuten nach der Reinfusion in zwei Fällen.

Gleichsinnig verhält sich auch die mittlere arterielle Blutströmung pro Minute (siehe Tab. 3); sie erreicht jedoch nur in einem Fall wieder den Ausgangswert, ebenso wie auch die mittlere Blutströmung pro Pulszeit (siehe Abb. 12).

Pulsfrequenz und peripherer Widerstand zeigten kein einheitliches Verhalten. Alle fünf Hunde überlebten den Beobachtungszeitraum. Auch bei den Tieren 6 und 7 wurden während 20 Minuten 50% des Blutvolumens entnommen, und auch diese beiden Tiere verhielten sich hinsichtlich der von uns bestimmten Kreislaufgrößen - bis zur Reinfusion - wie die Tiere 1 - 5.

Einem der Tiere wurden dann nur 12% des Ausgangsvolumens reinfundiert. Die Infusionszeit betrug 15 Minuten. Die Volumenbestimmungen vor und nach Reinfusion lagen zeitlich um 45 Minuten auseinander, so daß zusätzlich zum

Reinfusionseffekt eine eventuelle weitere Volumenkompensation in die Bestimmung mit eingehen konnte. Das Volumen erhöhte sich von 69,7% auf 86,3% nach der Reinfusion. Auch die Parameter arterieller Hämatokrit, systolischer und diastolischer Blutdruck, peripherer Widerstand, mittlerer Blutstrom/Minute, mittlerer Blutstrom/Pulszeit und Pulsfrequenz zeigten eine durch die Reinfusion beschleunigte Normalisierung der entblutungsbedingten Veränderungen.

Dem anderen Tier wurde die gesamte entzogene Blutmenge reinfundiert (mit Ausnahme von 1,9% des Ausgangsvolumens; diese Blutmenge wurde für verschiedene Messungen benötigt). Die Infusionszeit betrug 20 Minuten. Das Blutvolumen stieg sofort auf 93,8% und 50 Minuten später auf 98,4% des Normalvolumens an. Auch Blutdruck, Frequenz und arterieller Hämatokrit (Anstieg von 23,5 um 12,5 auf 36 Volumenprozent) normalisierten sich.

5. UNTERSUCHUNGEN MIT DEM VOLUMENERSATZSTOFF GELIFUNDOL

a) Gelifundol-Infusion in Höhe von 15% des normalen Blutvolumens

Drei Tieren wurden nach einem Blutentzug von 50% des Ausgangsvolumens durchschnittlich 15 (genau 16,4%) wieder infundiert. Bei zweien der Versuche verwendeten wir die Charge 61322, bei einem die Charge 61242 des Volumenersatzstoffes. Die Entblutungsdauer betrug im Mittel 18 Minuten; zwischen Entblutungsende und Infusionsbeginn lagen 81 Minuten. Die Infusionsdauer belief sich auf 36 Minuten.

Die Ergebnisse zeigt Tab.4.

Sie gibt die Differenzen der einzelnen Parameter zwischen dem Ausgangswert und dem zum jeweiligen Zeitpunkt bestimmten Wert wieder. Es zeigt sich ein Blutverlust von genau 1 Liter (das Gesamtvolumen der rund 25 Kilogramm schweren Tiere betrug 2,79 Liter) während der Entblutung, ein langsamer Volumenanstieg im Anschluß daran und ein beschleunigter Anstieg während der Infusion.

Ein ähnliches Verhalten zeigen der systolische und der diastolische Blutdruck. Er fällt während der Entblutung stark ab (um 114/109 mm Hg), nimmt dann kontinuierlich um 80/81 mm Hg zu, sinkt durch die Infusion zuerst wieder um 42/28 mm Hg ab und erreicht dann fast den Normalwert. Die Differenz beträgt noch 6/3 mm Hg. Die Amplitude beträgt unmittelbar nach

der Entblutung $\Delta p = 36$ mm Hg, ändert sich im darauffolgenden Zeitraum von 81 Minuten bei zwei Hunden fast nicht ($\Delta p = 35$ mm Hg), nimmt während der Infusion ab ($\Delta p = 21$ mm Hg) und kehrt hierauf annähernd zur normalen Größe zurück.

Die Pulsfrequenz zeigt kein völlig einheitliches Verhalten. Fast während des ganzen Versuches ist sie bei den von uns beobachteten drei Tieren erniedrigt. Erst eine Stunde nach der Infusion zeigt sich ein Anstieg um 35 Schläge pro Minute.

Im Effekt der verschiedenen Oxypolygelatine-Chargen zeigte sich im Beobachtungszeitraum kein eindeutiger Unterschied.

Alle Tiere überlebten die Versuche.

b) Gelifundol-Infusion in Höhe von 30% des normalen Blutvolumens

Drei Hunden mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 26,3 Kilogramm und Blutvolumen von 2,97 Litern wurden 47,1% bzw. 55,9% bzw. 35,4% (dann bei diesem Tier absolute Arrhythmie im Ekg), d. i. im Mittel 46,13% des Ausgangsvolumens, entzogen.

Die Entblutungszeit lag bei 22 Minuten, die Zeitpause zwischen Entblutung und Infusion bei 86 und die Infusionsdauer bei 43 Minuten. Die infundierte Oxypolygelatinemenge betrug 32,53 Volumenprozent des Normalblutes. Bei zwei Tieren wurde die Charge 61242 und bei einem die Charge 61322 verwandt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Der Blutvolumenverlust gegenüber der Normalhöhe ist mit 1,23 Litern sehr deutlich. Nach der Infusion ist er bei zwei Tieren um die Hälfte verringert. Eines der Tiere zeigt eine halbe Stunde nach beendeter Infusion einen Volumenmangel von nur noch 160 Millilitern.

Systolischer und diastolischer Blutdruck sind durch die Entblutung um 96/77 mm Hg abgefallen, die Amplitude damit um fast 20 mm Hg vergrößert. Eine halbe Stunde später zeigt sich ein Anwachsen der Druckwerte um 6/10 mm Hg. Auffallend ist die weitere geringe Amplitudenvergrößerung, die sich auch während der Infusion fortsetzt. Der systolische Blutdruck liegt bei Infusionsende nur noch 22 mm Hg unter dem Normalwert, der diastolische Blutdruck ist jedoch noch um 54 mm Hg reduziert. Eine halbe Stunde nach der Infusion liegt der systolische Blutdruck noch um 10 mm Hg, der diastolische Blutdruck um 31 mm Hg unter dem Ausgangswert. Die Amplitudenweite hat sich verringert.

Die Pulsfrequenz ist nach der Entblutung um 37 Schläge/Minute erhöht und sinkt erst eine halbe Stunde nach der Infusion um 4 Pulsschläge ab. Ein deutlicher Unterschied im Effekt der verwendeten Gelifundol-Chargen war nicht festzustellen.

Alle Tiere überlebten den Beobachtungszeitraum. Bei einem Tier wurde vor und nach dem Versuch die Milz beobachtet. Sie war nach dem Versuch etwa 1/3 verkleinert, bläulich verfärbt und sehr weich.

c) Gelifundol-Infusion in Höhe von 50% des normalen Blutvolumens

Fünf Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von 22,02 Kilogramm und Normalblutvolumen von 2,60 Litern wurden 50% (genau 48,26%) dieses Volumens entzogen. Die Entblutungszeit betrug 14, die Zeit zwischen Entblutungs- und Reinfusion 84 und die Infusionszeit 60 Minuten. Infundiert wurde drei Tieren Gelifundol (Charge 63292), zwei Tieren Gelifundol (Charge 62502). Die Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Statistisch signifikante Differenzen zum entsprechenden Normalwert sind besonders gekennzeichnet (siehe Legende).

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß das Blutvolumen nach der 50%igen Entblutung um 1,04 Liter von ursprünglich 2,60 Litern abgesunken ist, d.h., daß 1,56 Liter Blut im "Jod-Albumin-Raum" zurückblieben. Eine Stunde nach Entblutungs-ende fehlen von den 1,04 Litern noch etwa 0,89 Liter zur Normalhöhe. Nach der Infusion von 1,30 Litern des Volumenersatzstoffes fehlen bei den fünf Tieren im Durchschnitt noch 0,17 Liter. Nach der Infusion eines der Entblutungs- menge adäquaten Volumens an Gelifundol ist jedoch keine statistisch auffällige Verminderung des Blutvolumens gegenüber dem Ausgangsvolumen mehr nachweisbar. Bei einem Versuch wurde sogar ein Volumen von 103,6% gefunden.

Eine halbe Stunde nach Infusionsende ist bei einer Infusionszeit von 60 Minuten ein deutlicher Volumenabfall (0,38 Liter) zu sehen. Dieser Volumenabfall hält sich auch nach einer Stunde an.

Der arterielle Hämatokrit fällt durch die Entblutung statistisch signifikant ab (um 6,6 Vol%), steigt dann langsam, aber stetig wieder an bis zur Infusion und fällt während der Infusion des Plasmaersatzstoffes um 23,5 auf 15,7 Volumenprozent ab. Eine halbe Stunde nach der Infusion hat sich bei zwei Tieren seine Differenz zum Normalwert wieder verringert.

Systolischer und diastolischer Blutdruck steigen nach signifikan-

tem Abfall während der Entblutung bis zum Infusionsbeginn soweit an, daß sie noch 70/59 mm Hg unter ihrem Ausgangswert liegen. Dabei wird die nach der Hämorrhagie um 46 mm Hg vergrößerte Amplitude wieder um 35 mm Hg kleiner. Nach der Infusion übersteigt der systolische Blutdruck den Normalwert geringfügig um 5 mm Hg, während der diastolische Blutdruck um 30 mm Hg unter dem Normalwert bleibt. Somit ist die Amplitude wieder auf 35 mm Hg vergrößert. Eine halbe Stunde nach der Infusion liegt auch der diastolische Blutdruckwert über dem Normalwert, die Amplitude wird kleiner.

Eine Stunde nach der Infusion bleibt der systolische Druck noch um 11 mm Hg über dem Normaldruck, der diastolische Druck liegt 19 mm Hg unter dem Ausgangswert.

Die Pulsfrequenz ist während des ganzen Beobachtungszeitraumes erhöht, zeigt aber größere Schwankungen.

Ein Unterschied in der Wirkung der Chargen des Plasmaersatzstoffes ist nicht zu erkennen.

Einem weiteren Tier von 23 Kilogramm und 2,70 Liter Blutvolumen wurden protrahiert innerhalb einer Stunde 52% des Blutvolumens entnommen. Weiterhin erfuhr es dieselbe Behandlung, wie die eben beschriebenen Hunde. Die Infusion wurde mit Gelifundol (Charge 62502) durchgeführt. Die Meßgrößen stimmen mit denen der akut entbluteten Tiere überein. Alle fünf Tiere überlebten.

d) Gelifundol-Infusion nach Splenektomie

Einem 26,0 Kilogramm schweren Tier mit einem Blutvolumen von 2,56 Litern wurden nach der Milzabklemmung innerhalb von 92 Minuten 50% des Blutvolumens entnommen. Der Blutdruck fiel auf 66/46 mm Hg ab, der Hämatokrit auf 16 Volumenprozent. 11 Minuten später wurde mit einer 52 Minuten dauernden intravenösen Infusion von 1000 Milliliter Gelifundol (Charge 61302), das entspricht 38,9% des Normalblutvolumens, begonnen.

Nach der Infusion fand sich ein Blutvolumen von 71% des Ausgangsvolumens, ein systolisch überhöhter Blutdruck, ein reduzierter Blutstrom durch die Femoralarterie pro Minute und pro Puls, eine um 9 Pulsschläge erhöhte Frequenz und ein auf nur 7 Volumenprozent abgesunkener Hämatokrit. Für das Tier bestand keine Gefahr eines irreversiblen Schockzustandes.

Ein splenektomierter Hund wurde durch die fünfzigprozentige Entblutung so schwer geschädigt, daß auch eine 37 Minuten nach Entblutungsende begonnene Infusion von Gelifundol die Irreversibilität des Schocks nicht mehr aufzuhalten vermochte. 12 Minuten nach Infusionsbeginn kam das Tier ad exitum. Bei

einem dritten splenektomierten und mit Gelifundol infundierten Hund sind die gewonnenen Ergebnisse nicht zu verwerten, weil während der Infusion eine unstillbare Gefäßblutung aufgetreten war.

6. ABHÄNGIGKEIT DES BLUTVOLUMENS VOM KÖRPERGEWICHT

Zur Frage, wie weit man berechtigt ist, vom Körpergewicht auf das Blutvolumen zu schließen, wurde bei 37 Hunden das Körpergewicht - Wiegegenauigkeit war $1/2$ kg - mit dem jeweils ermittelten Blutvolumen verglichen. Es ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen diesen beiden Größen, $r = 0,64$ (siehe auch Abb. 3). Das Lebensalter spielte keine deutlich erkennbare Rolle für das Verhältnis zwischen Körpergewicht und Blutvolumen. Die männlichen Tiere zeigten im Durchschnitt ein höheres Blutvolumen pro kg Körpergewicht als die weiblichen, ebenso waren schlanke Tiere durchschnittlich erheblich blutreicher als weniger fettarme Individuen.

Der Blut-/Gewichts-Anteil änderte sich bei steigendem Körpergewicht nicht charakteristisch.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Hunde in unserer Untersuchung lag bei 21,46 kg, das durchschnittliche Blutvolumen bei 2,38 Litern und das Durchschnittsalter bei 4,79 Jahren.

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1 a) KRITIK ZUR BESTIMMUNG DES BLUTVOLUMENS MIT DEM "VOLEMETRON" +)

AHNEFELD und ALLGÖWER (6) sind sich mit vielen anderen Autoren (5, 19, 24, 32, 40, 95, 108) darin einig, daß der Blutdruck als einzige Richtlinie nicht genügt, um die Frage nach der Größe einer nötigen Volumenersatztherapie zu beantworten. Nach BULL (24) gibt es keine spezifische Kombination von einzelnen Symptomen, die es gestatten würde, die Menge verlorenen Blutes festzustellen. Für die Klinik ist jedoch frühe Erkennung und Behandlung des Blutverlustes entscheidend.

Das Mittel der Wahl sind nach AHNEFELD und ALLGÖWER (6) Bestimmungen des zirkulierenden Blutvolumens. Hierfür empfehlen sie wie auch FINE (36), EUFINGER (34), GRUBER (50), FUCHSIG und VAGACS (38) u. HALMAGYI (56) das "Volemetron" mit Hilfe durch das ^{131}J -Isotop markierten Albumins. Dieses Gerät wird jedoch von manchen Autoren (ZINDLER (132)), GIEBEL und HORATZ (43), GIEBEL (44), GREGERSEN (46) kritisch beurteilt, besonders was seine Eignung für Bestimmungen im hypovolämischen Schock betrifft. Die Versuche sollten u. a. eine Vorstellung von dieser Anwendbarkeit vermitteln.

ALLGÖWER und STUDER (10) fanden bei Messungen mit diesem Gerät einen Mittelwert $S = \pm 3\%$

Mittelwert S. E. = - 1, 7%.

Die Genauigkeit der Volumenablesung beträgt nach KIRCHNER, HUNDESHAGEN und GRAUL (78) $\pm 0,5\%$. HAVERS fand bei 15 Untersuchungen in vitro eine Meßfehlerbreite von $\pm 3,7\%$, HALMAGYI (56) bei Mehrfachbestimmung eine höchste Abweichung von 8% gegenüber dem Ergebnis der Erstbestimmung.

Einflüsse durch Zentralisation haben wir nicht beobachtet, geringgradig erhöhte Werte bei einigen Kontrollmessungen in tieferer Narkose können wir nicht absolut sicher ausschließen.

+) Fa. Ames Atomium, Den Haag.

1b) KRITIK ZUR BLUTSTROMMESSUNG MIT DEM FLOWMETER

Das Gerät ist leicht zu bedienen und arbeitet exakt (siehe hierzu Abb. 1 und 2). Jedoch hat es gerade bei Messungen im hypovolämischen Schock einen gravierenden Nachteil. Die Meßfühler sind starr und damit nicht fähig zur Anpassung an die jeweiligen Gefäßweiten. Dadurch sind exakte Messungen im schweren Schock vielfach nicht möglich, weil der Meßfühler der Gefäßwand nicht anliegt oder - nimmt man einen Meßfühler mit zu engem Lumen - bei einer Vasodilatation das Gefäß komprimiert. Auch gegen irgendwelche Erschütterungen oder Bewegung von außen ist diese Meßmethode sehr empfindlich (Näheres siehe unter Teil II, 4c).

2a) VERÄNDERUNGEN WICHTIGER MESSGRÖSSEN DES KREISLAUFS WÄHREND HALBSTÜNDIGER UND 50%IGER ENTBLOTUNG

Im hier verwendeten Entblutungsverfahren durch arteriellen Unterdruck tritt der größte Blutverlust pro Zeiteinheit am Entblutungsbeginn auf, wenn die Tiere noch einen hohen Blutdruck besitzen. Es wurde so entblutet, daß der systolische Blutdruck nicht unter 40 mm Hg in der Arteria femoralis abfiel und die Entblutungsmenge bei 50% des Ist-Blutvolumens lag. Hierfür war eine Zeit von durchschnittlich 17 Minuten nötig. Da am Entblutungsbeginn, aufgrund des hohen Blutdruckes, relativ schnell größere Mengen entzogen werden konnten, zeigten sich auch sehr schnell Veränderungen an Blutdruck, Pulsfrequenz, Hämatokrit, mittlerer arterieller Blutströmung und an der Durchblutung, wie sich an der Schleimhautfarbe der Hunde sowie bei vorgelagerter Milz deutlich erkennen ließ.

Es erscheint deshalb richtig, die Zeit nach Entblutungsende auf den Entblutungsbeginn zu beziehen; denn erstens ist die Entblutungsgeschwindigkeit und damit Entblutungsdauer nicht bei allen Hunden gleich und zweitens sind bei Entblutungsende schon Kompensationsvorgänge wie der Plasmaeinstrom aus dem extra- in den intravasalen Raum vor sich gegangen. Auch mit Sympathicusauswirkungen ist bei Entblutungsende zu rechnen. Ferner bilden sich nach HÄSSIG (61) schon bei Schockeintritt im Rahmen der sympathicotonen Notfallreaktion reversible Thrombocytenaggregate. Schließlich wird die Milz bei Entblutungsende klein, weich und runzlig gefunden, ein Zeichen dafür, daß sie vordem gespeichertes Blut verloren hat.

2b) ZUVERLÄSSIGKEIT DER BLUTVOLUMENBESTIMMUNG IM SCHOCK

Bei 21 Hunden wurde das Blutvolumen bestimmt. Von diesem Ausgangsvolumen wurden innerhalb von 17 Minuten 50% (50,04%) entzogen und anschließend die im Kreislauf der Tiere verbliebene Blutmenge gemessen. Aus der Literatur ist bekannt, daß es gleich nach einem Blutverlust zu einem Plasmaeinstrom aus dem extravasalen in den intravasalen Raum kommt (REHN (95), M. SCHNEIDER (108), BUCHBORN (23)). Es ist also ein Meßergebnis zu erwarten, das (um die Menge des Plasmaeinstromes) höher liegt als 50% des Ausgangsvolumens. Wir fanden ein Blutvolumen von durchschnittlich 1,57 Litern, was einer Menge von 62% des Gesamtvolumens entspricht. Demnach betrug der Plasmaeinstrom während der Entblutungszeit und der zehn Minuten dauernden Volumenbestimmung 12% des Gesamtblutvolumens. Dieser Plasmaeinstrom soll "initialer Plasmaeinstrom" genannt werden im Gegensatz zum anschließend und langsamer erfolgenden Einstrom (s. u.). Die Zuverlässigkeit der Blutvolumenbestimmung geht nicht nur daraus hervor, daß das zu erwartende Meßergebnis eintritt (s. o.), sondern auch daraus, daß zwischen tatsächlicher Blutentnahme und durch das "Volemetron" bestimmtem Blutverlust eine deutliche Beziehung besteht (siehe Abb. 4).

2c) VERÄNDERUNGEN VON MESSGRÖSSEN DES KREISLAUFS IM AKUTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

α) Wie im Vorhergehenden beschrieben (siehe auch Abb. 5) zeigt das Blutvolumen bei 50%iger Entblutung nur einen Abfall auf 62% des Ausgangsvolumens. 12% sind also in der Zeit zwischen Entblutungsbeginn und Entnahme der "post-mix-Blutprobe" für das "Volemetron" der zirkulierenden Blutmenge zugeführt worden. Diese Menge muß auf den Plasmaeinstrom aus dem extravasalen Raum zurückgeführt werden, wie auch von REHN (95), M. SCHNEIDER (108), SIMEONE (114), KAUFMANN, KLUSMANN, KOCH und LÜTCKE (75), NEUDEL, ROTH und SCHMIDT (91) berichtet wird.

KAUFMANN (74) erklärt diesen Vorgang durch ein ständiges Fließgleichgewicht zwischen den "Kompartimenten" Intra- und Extracellulärraum sowie zwischen intra- und extravasalem Raum.

Der arterielle Hämatokrit fällt während derselben Zeit um 5,38 Volumenprozent ab. Dieser Abfall ist statistisch signifikant, wie auch die Veränderungen von systolischem und diastolischem Blutdruck und mittlerer Blut-

strömung pro Puls in der Arteria femoralis. Der mittlere Blutstrom in der Minute und die Pulsfrequenz weisen statistisch auffällige Veränderungen auf.

ROTHER und SELKURT (99) sahen bei einer Entblutung von 60 ml/kg Körpergewicht einen Hämatokritanstieg von 25% (!) beim Hund. Nach K.W.SCHNEIDER (109) erhält man beim "Schocksyndrom" erhöhte Hämatokritwerte durch Verschiebung der Blutkörperchen-Plasma-Relation.

Systolischer und diastolischer Blutdruck fallen extrem ab, wobei die Amplitude um über 30 mm Hg vermindert wird. Dieser Befund wird bestätigt von BOLT (16), der eine Verkleinerung der Blutdruck-Amplitude auf wenigstens die Hälfte des Normalwertes angibt, GERSMEYER (42), WEALE (121), SCHÄFER (104), RUSHMER, van CITTERS und FRANKLIN (100), SIMEONE (114), EUFINGER (32), JUST (73), BULL (24), HÄSSIG (61), JUST und LUTZ (73), WOLLHEIM (127), NICKERSON (92), BRETSCHNEIDER (19), SCHMIER (106), SMITH, REEVES und HINSHAW (115) u. a.

LUTZ (87) fand bei schnellem Blutentzug innerhalb von 15 Minuten in einer Menge von 5% des Körpergewichts einen Mitteldruck von 40 mm Hg. RUSHMER (100) und SCHÄFER (104) betrachten die Hypotonie als "Basisphänomen" des Schocks im Stadium der Druck-Dekompensation.

Der mittlere Durchfluß pro Minute fiel in unseren Versuchen um 50, 57 Milliliter ab. SMITH, REEVES und HINSHAW (115) beobachteten bei einem niedrigen Ausgangsfluß ein Absinken um 36 ml/Minute, HINSHAW, PETERSON, HUSE, STAFFORD und JOERGENSEN (65) berichten an anderer Stelle von einem 60%igen Flußabfall bei nur 20%iger Entblutung; ihre Messungen waren an der Arteria femoralis vorgenommen worden.

ROSOFF, UDHOJI, BRADLEY and WEIL (98) fanden im Durchfluß-Absinken den gemeinsamen Nenner zwischen hämorrhagischem und bakteriellem Schock. SAPIRSTEIN (101) fand manchmal keinen und kaum je einen funktionell wirkenden Anstieg des Blutdurchflusses.

Die Pulsfrequenz stieg (nicht signifikant) um 16 Schläge pro Minute. Eine deutliche Erhöhung beschreiben auch BOLT (16), SCHÄFER (104), SMITH, REEVES and HINSHAW (115), BULL (24) und HÄSSIG (61).

Wir sahen jedoch bei 9 der 22 untersuchten Tiere eine verminderte Pulsfrequenz. Dieser Befund wird von K. W. SCHNEIDER (109) bestätigt, der Blutdruck und Puls als "uncharakteristisch" für den Schock bezeichnet.

Der periphere Widerstand fiel statistisch signifikant um durchschnittlich 0,6 ab. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Angaben von SMITH, REEVES

and HINSHAW (115), KERN und WIEMERS (76) u. v. a. Er entspricht jedoch der Ansicht von WEALE (121), daß für den festgestellten Druckabfall neben einem verminderten zirkulierenden Blutvolumen und einem geringeren Auswurfvolumen des Herzens auch ein Abfall des peripheren Widerstandes verantwortlich sei. Nach WEALE strömt zwar sofort nach der Entblutung Gewebsflüssigkeit aus dem extravasalen Raum ein und führt zu einem Hämatokrit-Abfall mit entsprechendem Einfluß auf die Blutviskosität. Dann aber kommt es zu einem Fibrinogen-Einstrom, welcher infolge des hohen Molekulargewichtes und der Molekularform des Fibrinogens die Blutviskosität und damit erst den peripheren Widerstand erhöht.

Auch bei Stagnation der Zirkulation oder wenn die Geschwindigkeit des Blutstromes abgefallen ist, fließen die Erythrocyten aus dem Axialstrom in das klare periphere Plasma, woraus nach WEALE eine Erhöhung des peripheren Widerstandes resultiert. Ferner weist ATTINGER (13) darauf hin, daß bei hoher Strömungsgeschwindigkeit die Erythrocyten die Tendenz haben, sich in der Mitte des Blutstromes anzusammeln, während an der inneren Gefäßwand ein "Film" reinen Plasmas liegt.

WEALE (121) betont ausdrücklich, um den niedrigen Blutdruck zu erklären, müsse man einen niedrigen peripheren Widerstand nach Entblutung erwarten. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein. Mit dem Anstieg des peripheren Widerstandes geht im Verlauf des Beobachtungszeitraumes der Druckanstieg parallel (siehe Abb. 5).

Auch GREGG (47) fand "bei der gewöhnlichen Hypotension keinen nennenswerten Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes". RUSHMER, van CITTERS und FRANKLIN (100) betonen, daß zuerst der arterielle Druck infolge der Reduktion des Herz-Zeitvolumens absinkt, dagegen der arterielle periphere Gesamtwiderstand relativ unverändert bleibt.

Eine Stunde nach Entblutungsbeginn zeigten mit Ausnahme des peripheren Widerstandes sämtliche gemessenen Parameter einen signifikanten Unterschied zu ihren Ausgangswerten. Allerdings sind diese Unterschiede gegenüber den 1/2 Stunde nach Entblutungsbeginn bestimmten für Blutvolumen, peripheren Widerstand, systolischen und diastolischen Blutdruck sowie Pulsamplitude geringer geworden; Hämatokritwert, mittlere Blutströmung und Pulsfrequenz sind nur geringfügig angestiegen (genaue Werte siehe Kapitel "Ergebnisse" und Abb. 5).

Ähnliche Ergebnisse beobachtete GREGG (47). Er fand bei Entblutung eines 18, 6 kg schweren Hundes, daß der durch Entnahme von 1000 Milliliter Blut

bedingte Abfall des mittleren Blutdrucks von 105 auf 35 mm Hg etwa 100 Minuten bestehen bleibt und auch der Durchfluß durch die Arteria iliaca während der Periode der Hypotonie sich auf sehr niedrigem Niveau hält. Auch während der Periode der Normovolämie steigt er nur leicht an.

Der Blutdruckanstieg zu diesem Zeitpunkt und die länger andauernde Pulsfrequenzerhöhung werden auch von REHN (95) bestätigt; er sieht im Blutdruckanstieg zusammen mit der Normalisierung der peripheren Durchblutung "wesentliche Kriterien für eine Besserung", obwohl SIMEONE (114) ein Überleben der Hunde dann noch erwartet, wenn der mittlere Blutdruck 2 - 4 Stunden lang auf 50 mm Hg gesenkt war und dann erst ansteigen konnte.

In diesem Stadium - eine Stunde nach Entblutungsbeginn - sahen wir eine Hyperkoagulabilität, die sich in einer Neigung zur Thrombenbildung an den Kanülierungsstellen und in den (heparinisierten) "pre- und postmix"-Röhrchen für das Volemetron äußerten. ENCKE (31) fand bei seinen Versuchen mit Hunden diese Hyperkoagulabilität im Thrombelastogramm bestätigt.

1 1/2 Stunden nach Entblutungsbeginn setzt sich die bisher seit Schockbeginn erkennbare Entwicklung der einzelnen Meßgrößen fort (siehe Tab. 1 und 4), d. h. das Blutvolumen nimmt langsam weiter zu - um 10 Milliliter -, der Hämatokrit fällt ab - um 1,65 Vol% -, der periphere Widerstand ist jetzt gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 0,17 erhöht, systolischer und diastolischer Blutdruck steigen weiter - 24/11 mm Hg -, wobei die Amplitude fast wieder den Normalwert erreicht hat, der mittlere Blutstrom in der Arteria femoralis nimmt deutlich zu - 14 Milliliter/Minute - wie auch der Blutstrom pro Pulszeit und die Pulsfrequenz. Besonders sei darauf hingewiesen, daß der Blutdruck wesentlich schneller wieder ansteigt, als der mittlere arterielle Durchfluß. Er steigt auch schneller an als das Blutvolumen. Als Ursache für den Hämatokritabfall wird die Hämodilution durch den Plasmaeinstrom angesehen. AHNEFELD, HALMAGYI und ÜBERLA (7) konnten nach 400 ml Entblutung am Menschen noch nach 4-5 Stunden ein Defizit der Blutmenge nachweisen. Das stimmt mit dem sehr langsamen Volumenanstieg nach dem größeren anfänglichen, "initialen" (s. o.) Plasmaeinstrom bei unseren Versuchstieren überein.

Nach SMITH, REEVES and HINSHAW (115) ist im späten Schock der mittlere Blutstrom/Minute in den Arteriae mesentericae, renales und ileofemorales unverhältnismäßig nieder und zwar reduziert zugunsten der Aufrechterhaltung der Zirkulation in den Arteriae carotides, coronariae und hepaticae.

2d) KORRELATION ZWISCHEN DEN VERÄNDERUNGEN VON BLUTVOLUMEN EINERSEITS UND WEITEREN PHYSIOLOGISCHEN GRÖSSEN ANDERERSEITS BEI 50%IGER ENTBLOTUNG

Eine signifikante Abhängigkeit fand sich zwischen Blutvolumen und Hämato-kritveränderung (siehe auch Tab. 2 und Abb. 9).

Die Korrelationen zwischen Blutvolumenveränderung einerseits und den Veränderungen von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck, arterieller Blutströmung pro Minute und pro Pulszeit, peripherem Widerstand und Pulsfrequenz wiesen keine statistische Signifikanz auf.

Auch nach ROSOFF, UDHOJI, BRADLEY und WEIL (98) spiegeln "arterial pressure" und "pulse pressure" nicht genau die Blutvolumenverhältnisse im Schock wieder.

3. VERÄNDERUNGEN IM PROTRAHIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

Zum Vergleich mit den Veränderungen im akuten hämorrhagischen Schock wurde bei 6 Hunden ein protrazierter Entblutungsschock gesetzt. Diese Versuche wurden im Teil "Eigene Untersuchungen" in Einzeldarstellungen beschrieben. Sie zeigten, daß bei protrahiertem Schock mehr Blut entzogen werden kann als beim akuten Schock, ohne die pathologischen Veränderungen irreversibel werden zu lassen. Diese Tatsache wird auch in der Literatur einhellig bestätigt, so von HOWARD (67), (68), M. SCHNEIDER (108) u. a. Ein Grund für die geringere Schädigung durch die protrahierte Entblutung liegt ohne Zweifel in der Tatsache, daß bei der zweiten und dritten Entblutung nicht nur normales Vollblut entzogen wird, sondern nach den oben referierten Ergebnissen zu 20% und mehr Plasma, das nach den vorhergegangenen Entblutungen aus dem extravasalen Raum eingeströmt war. Der Verlust an Erythrocyten ist also geringer als bei einmaliger Entblutung. Daneben spielt wohl auch die Zeit zwischen den Entblutungen eine Rolle, während der sich der Kreislauf erholen kann.

4. HÄMORRHAGISCHER SCHOCK NACH SPLENEKTOMIE

Bei 7 Tieren wurde vor der Entblutung eine Splenektomie durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Splenektomie allein (!) von den Tieren gut vertragen wurde. Blutvolumen, Blutdruck, arterieller Blutstrom, Frequenz und Hämatokrit waren nicht wesentlich verändert (siehe Kapitel "Ergebnisse").

Bei nicht vorher splenektomierten Tieren war der Bauchraum eröffnet und die Milz vorgelagert worden. Das vor der Entblutung sich prall anfühlende und tiefrote Organ wurde während des Blutverlustes faltig, weich und zyanotisch verfärbt. Gleichartige Befunde beschrieb auch M. SCHNEIDER (96). Es war gut zu erkennen, daß die Milz besonders an den Stellen stark an Volumen verlor, von denen große Venenäste abgingen. Diese Beobachtung ist damit zu erklären, daß die Milz beim Hund eines der wichtigsten Blutreservoirs darstellt, das bei größeren Ansprüchen an die Blutmenge Blut an den Körperkreislauf abgibt (M. SCHNEIDER (96), KRAMER (81), SCHOLER (113), ROTHE and SELKURT (99) u. a.).

KAUFMANN, KLUSSMANN, KOCH und LÜTCKE (75) beschrieben, daß bei Hunden durch den Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium etwa 30% und durch Entspeicherung der Milz weitere 20% des entnommenen Blutes ersetzt werden können. Nach DUESBERG und GRAMLICH (26) kann die Milz bis zu 50% der Gesamterythrocytenmenge deponieren, z. B. bei trainierten und nicht domestizierten Hunden.

ROTHE and SELKURT (99) fanden beim Hund nach einer Entblutung von 60 ml/kg Körpergewicht einen Hämatokrit-Anstieg von 25%. Sie bezogen dieses Phänomen auf einen Erythrocyteneinstrom aus der Milz. Nach M. SCHNEIDER (96) werden in der Milz beim Hund bis zu 16% der Erythrocyten gespeichert. Sie befinden sich in großen venösen Sinus. Diese verhalten sich wie feinporige Siebe, in denen bei Bluteinstrom das Plasma abfiltriert wird und ein dicht gepackter Erythrocytenbrei zurückbleibt. Durch eine Kontraktion der Trabekelmuskulatur können dann die gespeicherten Erythrocyten mobilisiert und wieder dem Kreislauf zugeführt werden.

BRAASCH, SCHMIDT, SCHMIER und SMITH (17) teilen mit, daß aus der Milz Noradrenalin freigesetzt werden kann, welches bekanntlich u. a. im Sinne einer Vasoconstriction wirkt. Sie beschreiben ferner, daß die Milz kleinste Gerinnsel und Blutaggregate abfiltriert.

In unseren Versuchen kamen von den 7 Tieren, die vor der 48%igen Entblutung splenektomiert worden waren, vier ad exitum (siehe Teil "Ergebnisse").

Auch die restlichen Tiere vertrugen die Entblutung schlechter als nicht splenektomierte Tiere (siehe ebenda). Daraus muß gefolgert werden, daß die Milz für die Belastbarkeit des Kreislaufes von Hunden eine wichtige Rolle spielt, die bei der Beurteilung von Versuchsergebnissen am Hund nicht außer acht gelassen werden darf.

5. REINFUSION VON AUTOLOGEM CITRAT-BLUT

Bei 8 Hunden wurde nach der Entblutung eine Reinfusion von Eigenblut vorgenommen. Die Entblutungsmenge bei fünf Tieren betrug 50 (47, 45)%, die Reinfusionsmenge 30% des Ausgangsvolumens. Das Blut wurde bei Zimmertemperatur in Na-Citrat-Flaschen aufbewahrt. Die Reinfusion erfolgte in eine Vene der oberen Extremität. Die Entblutungsdauer betrug 12,2 Minuten, die Zeit vom Entblutungsbeginn bis zur Reinfusion knapp 2 1/2 Stunden und die Dauer der Reinfusion 38,2 Minuten (siehe Kapitel "Ergebnisse").

Es zeigte sich wieder die in anderem Zusammenhang schon beschriebene Volumenkompensation durch Plasmaeinstrom in den intravasalen Raum im Anschluß an die Entblutung. Während der Reinfusion erhöhte sich zwar das Blutvolumen um durchschnittlich 250 Milliliter, doch blieb dieser Effekt erheblich hinter der Infusionsmenge von durchschnittlich 710 Millilitern zurück. Der Volumeneffekt der Blutreinfusion betrug also nur etwas mehr als ein Drittel der Infusionsmenge.

Nach GELIN (40) wird der Schock vollständig beseitigt, wenn Blut in der verlorengegangenen Menge wieder zugeführt wird. Obwohl in unseren Versuchen nur 30% statt der verlorengegangenen 50% des Blutes wieder infundiert wurden, läßt sich auf Grund der relativ geringen Volumensubstitutionswirkung dieser 30% doch schließen, daß bei Reinfusion der nach der Infusion noch fehlenden 20% des Ausgangsvolumens der Ausgangswert nicht erreicht worden wäre.

Durch die Infusion kam es jedoch zu günstigen Wirkungen auf alle beobachteten physiologischen Größen (siehe Tab. 3 und Kapitel "Ergebnisse"):

Blutvolumen und Hämatokrit nahmen zu, der periphere Widerstand war 15 Minuten nach der Infusion um 0,17 erniedrigt; systolischer und diastolischer Blutdruck stiegen an (wobei allerdings die Amplitude größer wurde), der mittlere Blutstrom pro Minute und pro Puls nahmen zu, und die Pulsfrequenz sank ab. Diese Wirkungen stimmen mit den Angaben von BUCHBORN (21) und EUFINGER (32) überein. Beide Autoren halten deshalb Blut für den besten Blutersatz und weisen zudem auf seine günstigen metabolischen Aspekte hin. Auch WIEMERS (124) betont, daß als Blutersatzmittel nur Vollblut optimal sei.

Die restlichen Infusionsuntersuchungen sind im Teil "Ergebnisse" in Einzeldarstellungen beschrieben. Die gemessenen Änderungen des Blutvolumens lassen sich leicht erklären, wenn man sich das von KAUFMANN (74) über das ständige Fließgleichgewicht zwischen Intra- und Extracellulärraum sowie Intra- und Extravasalraum Gesagte vor Augen hält (siehe Absatz 2c, d) sowie die (ebenfalls in Absatz 2c, d beschriebenen) Befunde über die Blutvolumenveränderungen nach einmaliger fünfzigprozentiger Entblutung.

Beim Tier Nr. 6 fand sich nach fünfzigprozentiger Entblutung innerhalb von 20 Minuten ein Blutvolumen in Höhe von 69,7% des Ausgangsvolumens. 19,7% des Ausgangsvolumens sind also durch Plasmaeinstrom aus dem Extravasal-Raum ersetzt worden.

Während der nächsten 15 Minuten wurden 12% des Ausgangsvolumens reinfundiert, aber erst 30 Minuten darauf erfolgte eine Bestimmung des Blutvolumens, die als Wert 86,3% des Ausgangsvolumens ergab. Demnach muß, selbst wenn die reinfundierte Blutmenge einen Volumensubstitutionseffekt von 100% hatte, ein weiterer Plasmaeinstrom von 4,6% erfolgt sein. Wahrscheinlicher aber ist nach den oben diskutierten Befunden der mit 30% des Ausgangsblutvolumens reinfundierten Tiere ein geringerer Volumensubstitutionseffekt des Reinfusionsblutes. Dafür spricht auch, daß die überhaupt nicht infundierten, aber ebenfalls akut zu 50% entbluteten Tiere (siehe Teil IV 1 d) 60 Minuten nach Entblutungsbeginn ein Blutvolumen von 83,9% des Ausgangsvolumens aufwiesen, während hier 65 Minuten nach Entblutungsbeginn trotz der Reinfusion von 12% ein Blutvolumen von 86,3% des Ausgangsvolumens, also nur 2,3% mehr, gemessen wurde.

Dem Tier Nr. 7 wurde nach der fünfzigprozentigen Entblutung fast die gesamte entzogene Blutmenge reinfundiert (siehe Einzeldarstellung). Hätte die Reinfusion mit dem autogenen Citrat-Blut eine hundertprozentige Volumensubstitutionswirkung, so wäre hierauf ein intravasales Blutvolumen in Höhe des Ausgangsvolumens, zusammen mit dem sonst regelmäßig beobachteten Plasmaeinstrom ein noch höheres Blutvolumen des Tieres zu erwarten gewesen. Der gemessene Wert lag jedoch nur bei 93,8%. Entweder muß also die Volumensubstitutionswirkung des Reinfusionsblutes unter 100% gelegen oder ein Plasmaeinstrom aus dem intravasalen in den extravasalen Raum stattgefunden haben. Nimmt man hierzu die Beobachtung, daß der arterielle Hämatokritwert während der Reinfusion um 12,5 Volumenprozent anstieg, so liegt nahe, einen Ausstrom von Plasma zu vermuten, das sowohl der bei der Entblutung im Tier verbliebene Restblutmenge als auch dem Reinfusionsblut entstammen könnte.

Alle hier beschriebenen Reinfusionsversuche ergaben also denselben Befund:

Setzt man innerhalb von 20 Minuten durch fünfzigprozentige Entblutung einen Schock, so hat eine Reinfusion von autologem Citrat-Blut keine hundertprozentige Volumensubstitutionswirkung.

6. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES VOLUMENERSATZSTOFFES GELIFUNDOL

a) Gelifundol-Infusion in Höhe von 15% des Ausgangsvolumens

Nach 50%iger Entblutung erhielten drei Tiere eine Infusion des Oxypolygelinepräparates in Höhe von 15% des Ausgangsvolumens.

Das Blutvolumen zeigte einen charakteristischen Verlauf. In Tabelle 4 sind in der Spalte $\bar{d}$ die mittleren Differenzen zum Ausgangsvolumen angegeben. Daraus ist zu erkennen, daß das Blutvolumen bei der Entblutung um knapp 1000 Milliliter abnimmt. Die Entblutungsmenge betrug jedoch 1400 Milliliter; es zeigte sich also - wie schon beschrieben - eine relativ große Volumenkomensation während oder gleich nach der Entblutung ("Initialer Plasmaeinstrom", siehe Teil IV 2 b). Sie beträgt bei diesen 3 Versuchen 400 Milliliter, also rund 29% der Entblutungsmenge. Im weiteren Verlauf wird eine langsamere Kompensation erhalten, und während der Infusion zeigt sich ein weiterer starker Volumenanstieg. Eine Stunde nach der Infusion ist das Gelifundol jedoch offensichtlich aus dem Kreislauf verschwunden, das Volumen ist stark abgefallen. Systolischer und diastolischer Blutdruck steigen bis zur Infusion ähnlich schnell an wie das Blutvolumen. Während der Infusion fallen sie aus unklaren Gründen um 42/28 mm Hg ab. Ihr Verhalten steht hier also im Gegensatz zu dem des Blutvolumens. Daß beide Größen nicht unbedingt parallel verlaufen müssen, wurde schon an anderer Stelle aufgezeigt (Teil "Ergebnisse" 1 e) u. Tab. 2). 1 Stunde nach der Infusion erreichen sie jedoch fast genau die Normalwerte wieder (6 mm Hg systolische und 3 mm Hg diastolische Differenz). Die Amplitude hat sich auf weniger als 3 mm Hg verringert. Die Pulsfrequenz, nach K. W. SCHNEIDER (109) eine uncharakteristische Größe im Schock, fällt bei diesen 3 Versuchen während der Entblutung deutlich ab. Darin sehen wir keine Gesetzmäßigkeit, sondern ein zufälliges Zusammentreffen von drei nicht allzu seltenen Ausnahmen (siehe Teil "Ergebnisse" 1 d). Die Pulsfrequenz bleibt auch im weiteren Verlauf der Versuche etwas uncharakteristisch.

a) Gelifundol-Infusion in Höhe von 30% des Ausgangs-
Blutvolumens

Wie in den unter a) beschriebenen Versuchen wurden 3 Tieren etwa 50% des Ausgangsblutvolumens entzogen, dann aber die doppelte Menge (30% des Ausgangsblutvolumens) des Oxypolygelatine-Präparates infundiert. Die Infusionsdauer betrug 43 Minuten. Zu den Ergebnissen siehe Tabelle 5 und Teil "Ergebnisse" 5 b). Bei einem durchschnittlichen Blutvolumen von 2,97 Litern fand sich nach der Entblutung eine Differenz zum Ausgangswert in Höhe von 1,23 Litern. Es hat also auch bei diesen Versuchen während oder gleich nach der Entblutung ein deutlicher Plasmaeinstrom in den intravasalen Raum stattgefunden. Nach der Infusion ist der Volumenmangel bei zwei Tieren noch halb so groß wie der durchschnittliche bei drei Tieren sofort nach der Entblutung. Eine halbe Stunde nach der Infusion zeigt sich bei einem Tier nur noch ein Volumenmangel von 157 Millilitern, das entspricht einem Achtel der Volumenminderung durch die Entblutung.

Systolischer und diastolischer Blutdruck fallen während der Entblutung um 96 bzw. 77 mm Hg ab und steigen dann gleichmäßig an. Während der Infusion fällt eine wesentlich höhere systolische als diastolische Druckzunahme auf (68 gegenüber 43 mm Hg). Sie ist auch eine halbe Stunde später noch erhalten (80 gegenüber 36 mm Hg). Gleiches zeigte sich schon bei der autologen Citrat-Blut-Reinfusion (siehe Tab. 3) und findet sich auch bei den Gelifundol-Infusionen in Höhe von 50% des Ausgangsblutvolumens.

Die Pulsfrequenz steigt durch die Entblutung um 37 Herzaktionen pro Minute an und bleibt im weiteren Verlauf des Versuches etwa auf dieser Höhe. Das entspricht den Angaben von REHN (95), nach denen nach Infusion trotz Normalisierung des Blutdruckes die Pulsfrequenz noch länger erhöht bleibt.

c) Gelifundol-Infusion in Höhe von 50% des Ausgangs-
volumens

Fünf Hunden mit einem durchschnittlichen Blutvolumen von 2,60 Litern wurden 50% dieser Menge entzogen. Die Entblutungszeit betrug 14, die Zeit zwischen Entblutungsende und Reinfusion 84 und die Infusionszeit 60 Minuten. Die Ergebnisse zeigte Tabelle 6.

Beim Blutvolumen findet sich eine initiale Kompensation von 90 Millilitern. Das Volumen nimmt dann weiter zu und erreicht während der Infusion im Durchschnitt bis auf 170 Milliliter den Ausgangswert. Gegenüber dem Ausgangsblutvolumen ist jedoch keine statistisch auffällige Volumenverminderung mehr festzustellen. Dieser Befund besagt:

Gelifundol hat eine erhebliche Volumenwirkung, ist aber kein "Plasmaexpander" im wörtlichen Sinne. Es ist nicht in der Lage, das intravasale Blutvolumen stärker zu vermehren, als es der infundierten Menge an Gelatinelösung entspricht. Der Volumensubstitutionseffekt liegt nicht über 100%. Der Hämatokritwert sinkt während der Entblutung um 6,6 Volumenprocente ab, was als Folge einer Hämodilution durch den initialen Plasmaeinstrom gedeutet werden kann. Der (geringe) Anstieg des Hämatokrit bis zur Infusion läßt sich nach ROTHE und SELKURT (99) sowie M. SCHNEIDER (108) durch einen Erythrocyteneinstrom aus der Milz erklären. Während der Infusion fällt der Hämatokrit um 20 Volumenprocente ab. Dies ist nur als Folge einer echten Hämodilution durch das Gelifundol verständlich.

Ähnlich wie schon bei der 15 Prozent des Blutvolumens betragenden Gelifundol-Infusion zeigt sich auch bei der 50 Prozent des Ausgangsvolumens betragenden ein auffälliger Anstieg des systolischen Blutdruckes. Der systolische Blutdruck wird um 5 mm Hg höher als der Ausgangswert. Dagegen liegt der diastolische Blutdruck noch um 30 mm Hg unter seinem Ausgangswert (siehe auch Tab. 3 - autologe Citrat-Blut-Reinfusion -) und Tab. 5 - Gelifundol-Infusion in Höhe von 30% des Ausgangsvolumens).

1/2 Stunde nach der Infusion übersteigen beide Druckwerte deutlich die Ausgangswerte, und selbst eine Stunde nach der Infusion ist der systolische Blutdruck noch im Sinne einer Hypertension verändert.

Die Pulsfrequenz zeigt so starke Schwankungen, daß über ihre Verlaufsrichtung keine sicheren Angaben gemacht werden können.

Nach ROTHE und SELKURT (99) steigt sie nach der Entblutung und erreicht nach der Infusion fast wieder den Ausgangswert.

Bei Versuchen mit gleichen Infusionsmengen wurden jeweils verschiedene Gelifundol-Chargen verwendet. Zwischen dem Effekt der verschiedenen Chargen ließen sich während des Beobachtungszeitraumes keine eindeutigen Unterschiede erkennen.

Alle Tiere vertrugen die Infusion sehr gut und überlebten die Versuchsdauer. Dies entspricht den Befunden von ALLGÖWER (9), nach denen die "Plasmaexpander" auf Gelatinebasis "ohne Zweifel" ihre Unschädlichkeit unter Beweis gestellt haben. HÄSSIG (60) bezeichnet die Gelpräparate als pharmakologisch inert, optimal verträglich und nicht antigen.

Nach GRUBER und BURRI (53) kommt den Gelatinepräparaten zwar eine gewisse Wirkung in der Behandlung des hypovolämischen Schocks zu, sie werden jedoch wegen ihres zu kleinen mittleren Molekulargewichts zu rasch ausgeschieden. GRUBER verlangt von einem guten Plasmaexpander, daß er mindestens

einige Stunden wirksam sei. Er bestätigt jedoch die gute Verträglichkeit von Gelifundol (GRUBER und SIEGRIST (55)).

JANZARIK und LASCH (70) fanden eine blutverlustgleiche Gelatineinfusion nicht ausreichend zur völligen Volumensubstitution.

Nach KIRCHNER (77) sind die Gelatineabkömmlinge wegen ihrer viel zu geringen Volumenwirksamkeit für die "kontrollierte Volumen Anpassung" nicht geeignet, da sie in der Wirkung nicht die infundierte Menge erreichen. Auch in der vorliegenden Untersuchung ist erkennbar, daß die Volumensubstitutionswirkung schon eine halbe Stunde, deutlich aber eine Stunde nach Infusionsende erheblich nachläßt.

LUTZ (87) fand nach Gelifundol-Infusionen eine kontinuierliche Bluteindickung und konnte mit dem Präparat im Tierversuch den Ausgangsblutdruck nicht wieder erreichen. Beides entspricht nicht den vorliegenden Versuchsergebnissen, bei denen (siehe Tab. 6) ein Abfall der Hämatokritwerte und Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes nach der Infusion beobachtet wurden.

GRIEM, CZOK und LANG (48) sahen nach Gelifundol-Infusionen kurzzeitige geringe histologische Veränderungen an den Nierentubuli. Sehr bald kam es jedoch zur *restitutio ad integrum*.

d) Gelifundol-Infusionen nach Splenektomie

An drei Hunden wurde vor Entblutung und Gelifundol-Infusion eine Splenektomie vorgenommen (siehe Teil "Ergebnisse" 5 d). Eines der Tiere vertrug die Milzabklemmung ungefährdet, obwohl dieser Eingriff von Hunden meist schlecht toleriert wird (siehe auch den Abschnitt über den Entblutungsschock nach Splenektomie (V. 4.))

Auch bei diesem Tier fand sich nach der fünfzigprozentigen Entblutung ein Hämatokritabfall auf nur mehr 16 Volumenprozente, was nicht überrascht, da ein großer Teil der Erythrocyten konzentriert gepackt in der Milz liegt (siehe Teil V. 4.) und nach der Milzabklemmung nicht mehr an den Kreislauf abgegeben werden kann. Nach der Gelifundol-Infusion in Höhe von 1000 Milliliter = 38,9% des Ausgangsblutvolumens ist der Hämatokritwert sogar auf nur 7 Volumenprozente abgesunken. Wie schon mehrfach gesehen, übersteigt nach der Infusion auch in diesem Fall der systolische Blutdruck den Ausgangswert.

Das zweite Tier wurde nach der Splenektomie durch die Entblutung so schwer geschädigt, daß auch eine Gelifundol-Infusion die Irreversibilität des Schocks nicht mehr aufzuhalten vermochte.

Beim dritten Tier sind die gewonnenen Ergebnisse nicht zu verwerten, weil sich unter der Infusion eine Unterbindung gelöst hatte.

7. ABHÄNGIGKEIT DES BLUTVOLUMENS VOM KÖRPERGEWICHT

Obwohl Tiere verschiedener Größe, Konstitution, Rassenmerkmale, Geschlechtszugehörigkeit, verschiedenen Alters und verschiedenen Ernährungs- und Hydrationszustandes untersucht wurden, ergab sich eine signifikante Beziehung. Dieser Befund steht im Gegensatz zur Meinung von JANZARIK und LASCH (70), nach denen auch innerhalb der einzelnen Tierspezies "sicher" keine lineare Korrelation besteht. Die Abhängigkeit ist in Abb. 3 dargestellt. Es zeigte sich ferner, daß die männlichen Tiere im Durchschnitt ein im Vergleich zum Körpergewicht höheres Blutvolumen aufweisen als die weiblichen Tiere. Das entspricht der Ansicht von SCHOLER (111), (112), (113). Dieselbe Beziehung sahen wir im Vergleich von schlanken mit adipöseren Hunden. Das deutet auf die Möglichkeit hin, daß das vergleichsweise niedrigere Blutvolumen der weiblichen Tiere mit deren größerem Fettreichtum zusammenhängt. Nach SCHOLER besteht eine enge Korrelation des Blutvolumens zum Körpergewicht, "aber nur der fettfreie Anteil des Körpers determiniert die Größe des Blutvolumens". Dieser Befund bestätigt die vorgelegten Untersuchungsergebnisse. SCHOLER weist ferner darauf hin, daß hohe Leistungen ein großes Blutvolumen erfordern und bedingen würden (111), (112). Auch dieser Befund entspricht einer Beobachtung aus den hier beschriebenen Versuchen: Aus Abb. 3 ist ersichtlich, daß ein außergewöhnlich schwerer Hund (29 Kilogramm) das noch außergewöhnlichere Blutvolumen von 4,54 Litern aufwies. Bei diesem Hund handelte es sich um ein (vierjähriges) weibliches Tier, was unserer Gewichts-Blutvolumenrelation zu widersprechen scheint. Das Tier war jedoch ein schlanker Windhund im besten Trainingszustand. Somit ist sein hohes Blutvolumen nach dem oben Gesagten nicht überraschend. Beim Menschen fanden auch AHNEFELD, HALMAGYI und ÜBERLA (8) eine Abhängigkeit des Blutvolumens von Gewicht und Geschlecht, ferner aber noch von Alter und Größe.

Der prozentuale Blutanteil am Körpergewicht zeigte nur undeutlich das erwartete Absinken mit steigendem Körpergewicht. +)

+) Das hierzu erstellte Diagramm erwies sich wegen der Streubreite der Einzelwerte als nicht sehr charakteristisch, so daß auf eine Abbildung verzichtet wurde.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl eine schon rund 2800 Jahre alte vortreffliche Beschreibung des (traumatisch bedingten) Schockzustandes bekannt ist, bildet der Schock noch immer einen vieldiskutierten Fragenkomplex in der modernen Medizin. In der vorliegenden Arbeit wird ein kurzer Überblick über die vielfältigen Versuche gegeben, den "Schock" zu definieren und die darin ablaufenden Vorgänge zu erforschen und zu erklären.

Eigene Untersuchungen an 40 Hunden mit dem einfachen Schockmodell der arteriellen Entblutung in Unterdruckgefäße sollten Aufschlüsse erbringen über die physiologischen Vorgänge

1. während 50%iger Entblutung,
2. im akuten hämorrhagischen Schock,
3. im protrahierten hämorrhagischen Schock,
4. im akuten hämorrhagischen Schock nach vorausgegangener Splenektomie,
5. nach Transfusion verschiedener Quanten autologen Citrat-Blutes im Anschluß an Splenektomie und 50%ige Entblutung,
6. nach Transfusion autologen Citrat-Blutes ohne Splenektomie, aber nach 50%iger Entblutung,
7. nach Infusionen des Volumenersatzstoffes Gelifundol im Anschluß an 50%ige Entblutung
 - a) Infusionsmenge 15% des Ausgangsblutvolumens,
 - b) Infusionsmenge 30% des Ausgangsblutvolumens,
 - c) Infusionsmenge 50% des Ausgangsblutvolumens.

Dabei wurden folgende Größen bestimmt: Blutvolumen, systolischer und diastolischer Blutdruck, arterieller Blutstrom in der Minute und Pulszeit, arterieller Hämatokrit, peripherer Widerstand und Pulsfrequenz.

Die Blutvolumenbestimmung nach der Verdünnungsmethode mit durch ^{131}I radioaktiv markiertem Serum-Albumin wird dargestellt und besprochen, die Messung des Blutstromes in einem arteriellen Gefäß mit Hilfe des "Flowmeter" als elegante und exakte Meßmethode beschrieben, deren Nachteile bei den wechselnden Konstriktionszuständen der Blutgefäße im Schock jedoch aufgezeigt und eingehend erläutert werden.

Zwischen den Blutvolumina, die bei denselben Tieren vor und nach einer 17 Minuten dauernden, 50%igen Entblutung bestimmt wurden, fand sich

eine signifikante Beziehung ($r = 0,76$). Die zweite Bestimmung ergab aber nicht 50, sondern 62% des Ausgangsblutvolumens als Meßwert; die Differenz von 12% wird auf einen "initialen" Plasmaeinstrom aus dem extra- in den intravasalen Raum zurückgeführt. Ein weiterer, aber geringerer Plasmaeinstrom zeigte sich während der darauffolgenden 60 Minuten. Die Kompensation des entblutungsbedingten Volumenverlustes wird neben anderem als Grund für die beobachtete geringere Schädigung des Kreislaufes im protrahierten gegenüber dem akuten Schock angesehen.

Die Veränderungen des Blutvolumens durch eine einmalige fünfzigprozentige Entblutung weisen eine signifikante Beziehung zu denen des Hämatokrit auf, nicht aber zu denen des arteriellen Blutdruckes und Blutstromes, des peripheren Widerstandes und der Pulsfrequenz.

Nach 50%iger Entblutung und mengengleicher Infusion mit dem untersuchten Volumenersatzmittel zeigte sich keine statistisch auffällige Differenz zum Ausgangsblutvolumen mehr. Das Blutvolumen fiel jedoch in allen Versuchen nach spätestens einer Stunde wieder ab.

Die Befunde zeigen außerdem, daß splenektomierte Tiere den Schock wesentlich schlechter vertragen als nicht splenektomierte. Weder Eigenblut- noch Oxypolygelatinlösung-Infusionen vermochten den ungünstigen Effekt der Splenektomie zu beheben.

Ferner wurde das Verhältnis des Körpergewichtes zum Blutvolumen beim Hund untersucht. Es ergab sich die erwartete signifikante Beziehung zwischen beiden, während der prozentuale Blutanteil am Körpergewicht in den verschiedenen Gewichtsbereichen keine sehr deutlichen Veränderungen erkennen ließ. Adipositas und weibliches Geschlecht zeigten im Vergleich mit dem Durchschnitt eine Tendenz zu geringerem Blutvolumen. Auf die Möglichkeit, an Hand dieser Befunde vom leicht eruierten Körpergewicht auf das Blutvolumen zu schließen, wurde hingewiesen.

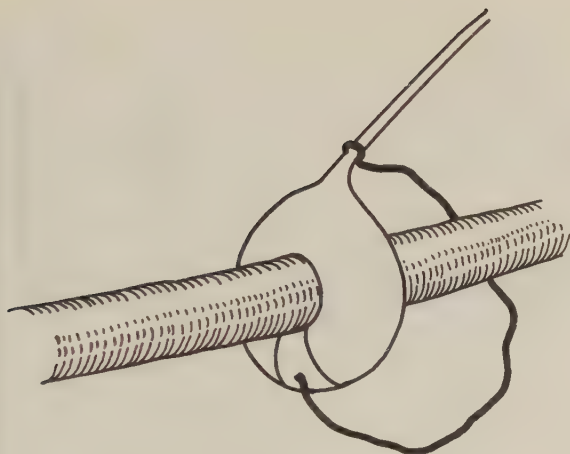


Abb. 1 Meßkopf des benutzten Flowmeters

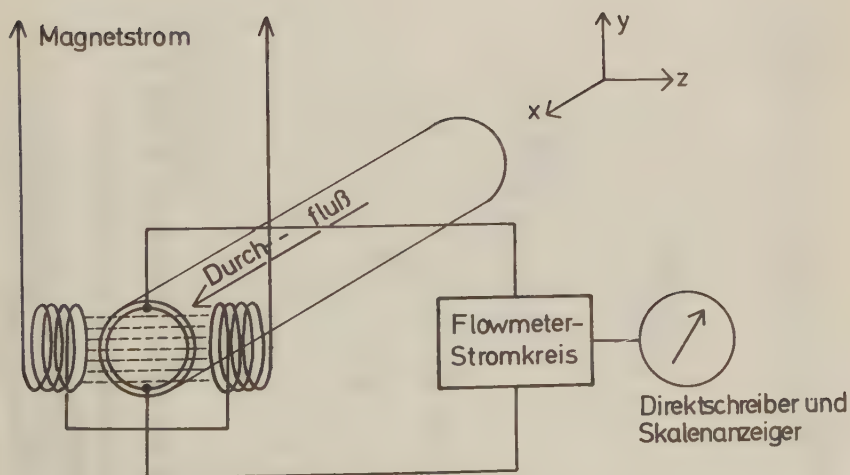


Abb. 2 Prinzip des elektromagnetischen Flowmeters
(verändert nach Yanof)

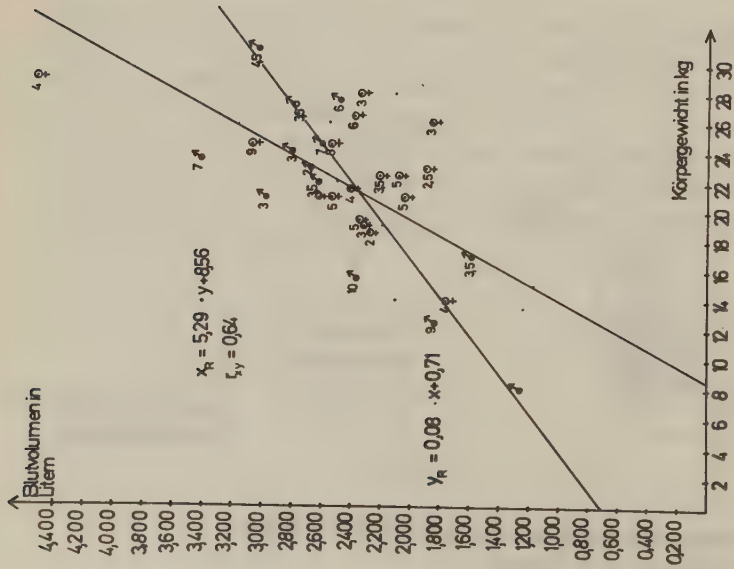


Abb. 3 Beziehung zwischen Körpergewicht und Blutvolumen

x = Regressionsgerade für feststehendes y
 y_R = Regressionsgerade für feststehendes x
 r = Korrelationskoeffizient

Die beigefügten Zahlen geben das Alter der Tiere an.

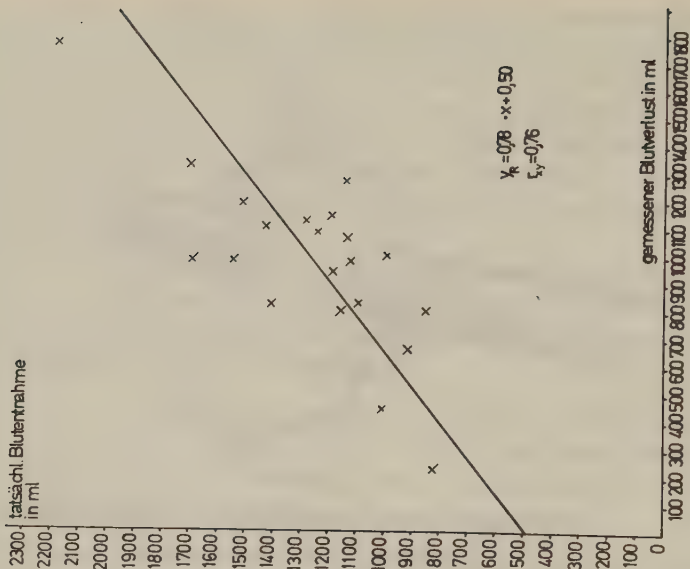
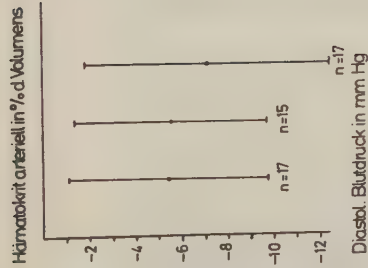


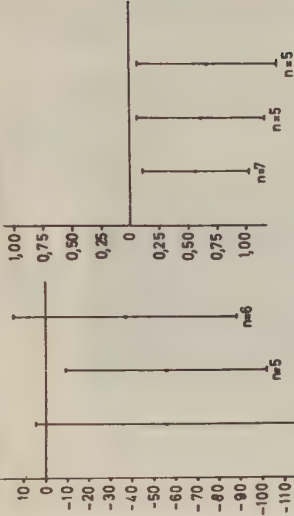
Abb. 4 Beziehung zwischen tatsächlicher Blutentnahme und gemessenem Blutverlust am Tier in Millilitern

y_R = Regressionsgerade
 r = Korrelationskoeffizient

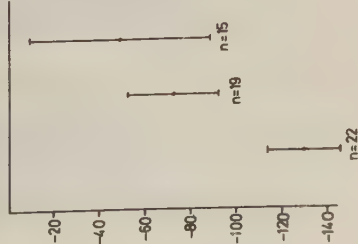
Blutvolumen in Litern



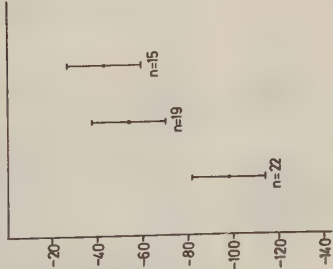
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem. in ml/min



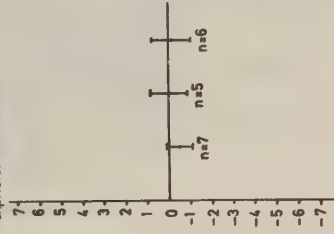
Systol. Blutdruck in mm Hg



Diastol. Blutdruck in mm Hg



Peripherer Widerstand



Pulsfrequenz pro min

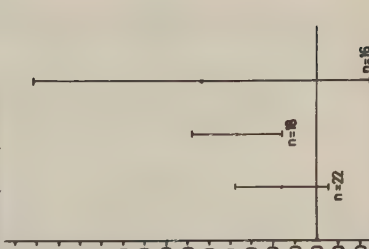


Abb. 5, Teil 1: Veränderungen physiologischer Werte 1/2 Stunde (Zeitpunkt II), 1 Stunde (Zeitpunkt III) und 1 1/2 Stunde (Zeitpunkt IV) nach Erblutungsbeginn (Zeitpunkt I). n=Anzahl der Versuchstiere.

Abb. 5, Teil 2: Veränderungen physiologischer Werte 1/2 Stunde (Zeitpunkt II), 1 Stunde (Zeitpunkt III) und 1 1/2 Stunde (Zeitpunkt IV) nach Erblutungsbeginn (Zeitpunkt I). n=Anzahl der Versuchstiere.

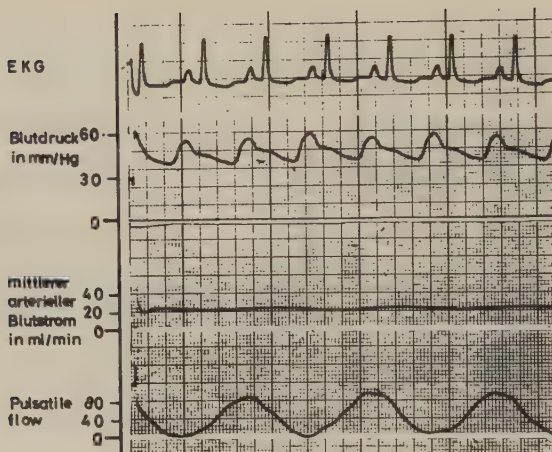


Abb.6 Steady state 20 Min. nach Entnahme von 45% des Normalblutvolumens. Dargestellt sind EKG, Blutdruck, mittlerer Blutstrom und Pulsatile flow in der Arteria femoralis.

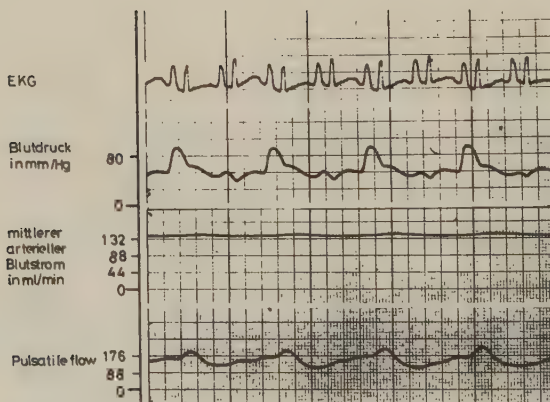


Abb.7 Nach Entblutung von 50% des Normalvolumens auffallend hoher Blutstrom in der Arteria femoralis bei erniedrigtem Blutdruck. Dargestellt sind EKG, Blutdruck, mittlerer Blutstrom und Pulsatile flow in der Arteria femoralis.

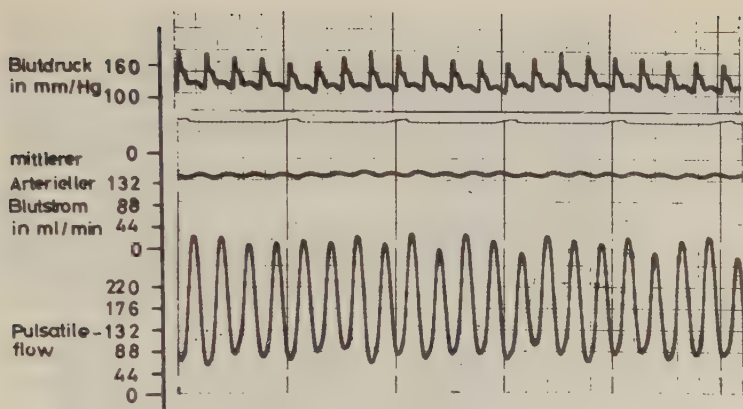


Abb 8 Blutdruck, mittlerer Blutstrom und Pulsatile flow in der Arteria femoralis während der Schock-Spätphase

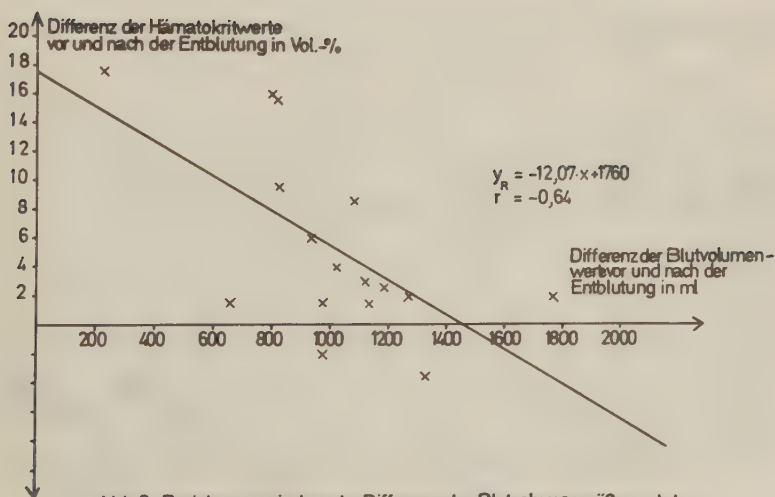


Abb.9 Beziehung zwischen der Differenz der Blutvolumengröße und der Hämatokritgröße vor und nach der Entblutung.

y_R = Regressionsgerade bei feststehendem x

r = Korrelationskoeffizient. Die Korrelation ist statistisch signifikant.

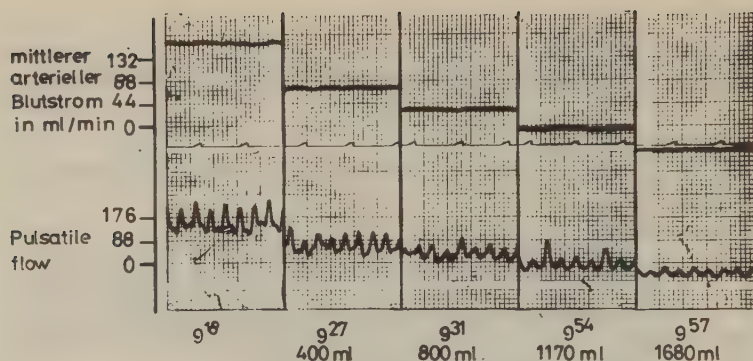


Abb.10 Entblutung von 50% des Normalvolumens. Man erkennt deutlich die kontinuierliche Abnahme des mittleren Blutstromes und des Pulsatileflow bis unter den Nullwert. Registrierung an der Arteria carotis dextra.

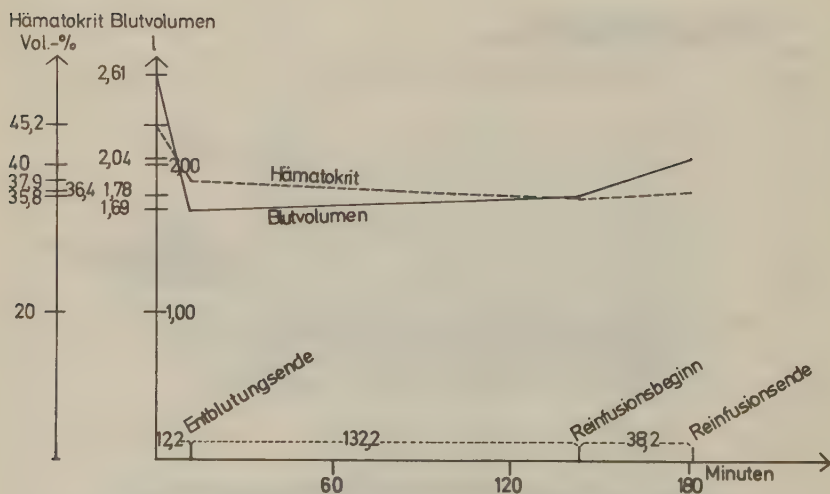


Abb.11 Blutvolumen und Hämatokrit bei Entblutung um 50% und Reinfusion von 30% der Ausgangsmenge (Mittelwerte. Auch die Zeitangaben sind Mittelwerte.)

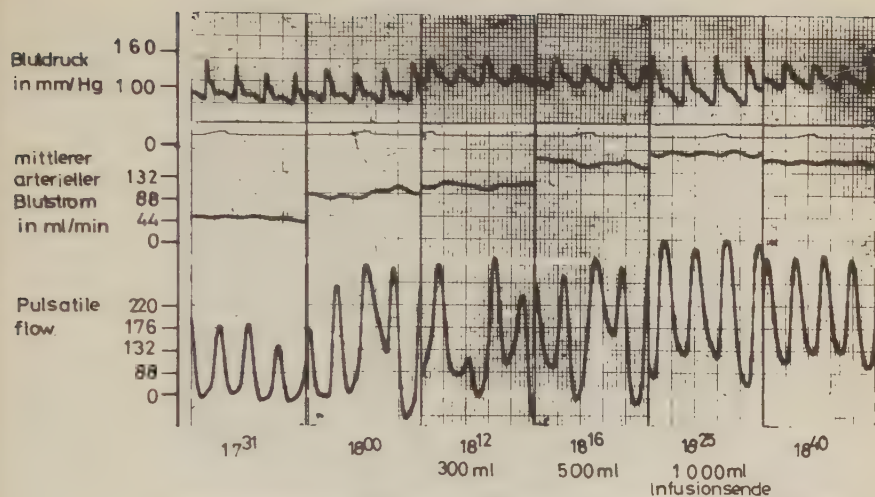


Abb.12 Reinfusion von 30% des Gesamtblutvolumens. Um 18²⁵ war die Infusion beendet. Dargestellt sind Blutdruck, mittlerer Blutstrom und Pulsatile flow in der Arteria femoralis.

	Differenz der Werte vor und nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1Std. nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1 1/2 Std. nach Entblutung		
	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t
Blutvolumen in Litern	21	-0,98	<u>20,45</u>	8	-0,87	<u>14,04</u>	13	-0,86	<u>9,38</u>
Hämatokrit arte- riell in Vol.-%	17	-5,38	<u>3,62</u>	15	-5,50	<u>3,97</u>	17	-7,15	<u>3,94</u>
Peripherer Wider- stand	7	-0,61	<u>3,53</u>	5	-0,02	0,12	6	0,17	0,73
Systol.Blutdruck in mm/Hg	22	-29,95	<u>22,90</u>	19	-71,89	<u>10,52</u>	15	-48,00	<u>3,59</u>
Diastol.Blutdruck in m/Hg	22	-96,91	<u>17,07</u>	19	-52,84	<u>9,31</u>	15	-42,13	<u>7,73</u>
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem.in ml/min	7	-50,57	<u>2,95</u>	5	-50,60	<u>4,47</u>	6	-36,17	<u>2,61</u>
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem.in ml/Puls	7	-0,55	<u>4,11</u>	5	-0,60	<u>4,44</u>	6	-0,65	<u>4,08</u>
Pulsfrequenz pro min	22	16,32	<u>2,14</u>	18	36,83	<u>5,12</u>	16	53,06	1,99

Tab.1 Akuter Schock durch Entnahme von 50 %
des Ausgangs-Blutvolumens
n=Anzahl der Versuchstiere
 $\bar{d}$ =durchschnittliche Veränderung gegenüber dem
Ausgangswert
(Einfaches Unterstreichen bedeutet „statistisch auffällig“,
doppeltes Unterstreichen: „statistisch signifikant“.)

	Differenz zwischen den Werten vor und nach Entblutung	Volumenunterschied zwischen Zeitpunkt vor und nach Entblutung	Anzahl der Tiere	Korrelations- koeffizient	Regressionsgerade
	$\bar{y}$	$\bar{x}$	n	r	
Hämatokrit arte- riell in Vol.-%	-5,41	-1,01	16	<u>-0,64</u>	$y = -12,07 \cdot x + 17,60$
Peripherer Wider- stand	-0,63	-0,96	7	+0,69	$y = 1,16 \cdot x + 0,48$
Systol.Blutdruck in mm/Hg	-130,38	-0,98	21	+0,35	$y = 29,98 \cdot x - 100,54$
Diastol.Blut- druck in mm/Hg	-96,81	-0,98	21	+0,04	$y = 3,35 \cdot x - 93,53$
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem.in ml/min	-36,29	-0,96	7	+0,68	$y = 148,16 \cdot x + 105,74$
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem.in ml/Puls	-0,46	-0,96	7	-0,66	$y = -1,05 \cdot x - 1,47$
Pulsfrequenz pro min.	16,67	0,98	21	+0,15	$y = 17,38 \cdot x + 33,69$

Tab.2 Beziehung zwischen der Veränderung von Blutvolumen und anderen physiologi-
schen Größen nach 50%iger Entleerung. Nur zwischen der Abnahme von Blutvolumen
und Hämatokrit besteht eine signifikante Beziehung.

	Differenz der Werte vor Entblutung und Infusion			Differenz der Werte vor Entblutung und nach Infusion			Differenz der Werte vor Entblutung und 15 Min. nach Infusion		
	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t
Blutvolumen in Litern	5	-0,83	<u>6,56</u>	5	-0,57	<u>9,13</u>	x	x	x
Hämatokrit arteriell in Vol.-%	5	-9,30	<u>3,42</u>	5	-0,87	<u>3,72</u>	x	x	x
Peripherer Widerstand	3	0,31	1,39	4	-0,37	0,94	3	0,14	0,55
Systol. Blutdruck in mm/Hg	5	-58,80	<u>3,51</u>	5	-32,20	<u>2,82</u>	4	-24,50	1,25
Diastol. Blutdruck in mm/Hg	5	-52,00	<u>3,32</u>	5	-35,60	2,03	4	-48,50	0,57
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem. in ml/min	3	-43,33	2,55	4	-26,25	0,89	3	-49,67	1,70
Mittlerer Blutstrom durch die Arteria fem. in ml/Puls	3	-0,56	1,85	4	-0,41	1,23	3	-0,35	0,78
Pulsfrequenz pro min	5	46,40	2,14	5	32,40	1,42	4	26,500	1,67

Tab.3 Entnahme von 50% und Reinfusion von 30%
des Ausgangsvolumens

n = Anzahl der Versuchstiere

$\bar{d}$ = mittlere Differenz zwischen den zu Versuchsbeginn und
den zum angegebenen Zeitpunkt bestimmten Werten

x = Wegen der geringen Fallzahl kein Test durchgeführt
(Einfaches Unterstreichen bedeutet: „statistisch auffällig“, doppeltes
Unterstreichen: „statistisch signifikant“)

	Differenz der Werte vor und nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1/2 Std. nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1 Std. nach Entblutung			Differenz der Werte vor Entblutung und nach Infusion			Differenz der Werte vor Entblutung und 1 Std. nach Infusion		
	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t
Blutvolumen in Litern	3	-1,00	1,96	3	-0,91	2,77	3	-0,58	x	2	-0,12	x	1	-0,73	x
Systol. Blutdruck in mm/Hg	3	-114,00	<u>6,33</u>	3	-67,00	<u>8,93</u>	2	-33,67	x	2	-75,67	x	2	-5,67	x
Diastol. Blutdruck in mm/Hg	3	-108,67	<u>5,54</u>	3	-51,33	<u>6,70</u>	2	-28,33	x	2	-55,83	x	2	-2,83	x
Schlagfrequenz pro min.	3	-35,00	<u>3,89</u>	3	-5,67	0,85	2	-10,83	x	2	-24,33	x	2	35,17	x

Tab.4 A. Gelufundol-Infusion in Höhe von 15% des Ausgangs-Blutvolumens nach 50%iger Entblutung.

n = Anzahl der Versuchstiere

$\bar{d}$ = mittlere Differenz zwischen den zu Versuchsbeginn und den zum angegebenen Zeitpunkt
bestimmten Werten

x = Wegen der geringen Fallzahl kein Test durchgeführt

(Einfaches Unterstreichen bedeutet: „statistisch auffällig“, doppeltes Unterstreichen: „statistisch
signifikant“)

	Differenz der Werte vor und nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1/2 Std. nach Entblutung			Differenz der Werte vor Entblutung und nach Infusion			Differenz der Werte vor Entblutung und 1/2 Std. nach Infusion		
	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t
Blutvolumen in Litern	3	-1,23	3,11	x	x	x	2	-0,65	x	1	-0,16	x
Systol. Blutdruck in mm/Hg	3	-86,00	2,60	3	-89,67	1,84	3	-22,00	1,11	3	-10,00	0,58
Diastol. Blutdruck in mm/Hg	3	-76,67	2,80	3	-67,33	1,94	3	-53,67	2,92	3	-31,00	2,15
Schlagfrequenz pro min	3	37,33	1,04	3	36,33	0,93	3	37,00	1,22	3	33,33	1,23

Tab.5 B.Gelifundol-Infusion in Höhe von 30% des Ausgangs-Blutvolumens nach 50%iger Entblutung.

n = Anzahl der Versuchstiere

$\bar{d}$ = mittlere Differenz zwischen den zu Versuchsbeginn und den zum angegebenen Zeitpunkt bestimmten Werten

x = Wegen der geringen Fallzahl kein Test durchgeführt

	Differenz der Werte vor und nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1/2 Std. nach Entblutung			Differenz der Werte vor und 1 Std. nach Entblutung			Differenz der Werte vor Entblutung und nach Infusion			Differenz der Werte vor Entblutung und 1/2 Std. nach Infusion			Differenz der Werte vor Entblutung und 1 Std. nach Infusion		
	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t	n	$\bar{d}$	t
Blutvolumen in Litern	5	-1,04	<u>17,45</u>	1	-0,86	x	4	-0,89	<u>8,13</u>	5	-0,17	1,74	4	-0,38	<u>4,52</u>	3	-0,40	2,41
Hämatokrit relativ in Vol.-%	5	-6,60	<u>5,37</u>	3	-0,60	2,05	3	-3,67	1,37	3	-23,50	x	2	-13,33	x	x	x	x
Systol. Blutdruck in mm/Hg	5	-149,60	<u>21,10</u>	5	-117,40	<u>14,09</u>	3	-70,67	<u>10,37</u>	5	5,20	0,69	4	18,50	1,73	3	10,67	0,89
Diastol. Blutdruck in mm/Hg	5	-104,40	<u>31,39</u>	5	-83,80	<u>16,74</u>	3	-59,67	<u>6,82</u>	5	-29,80	<u>6,07</u>	4	11,75	0,45	3	-19,33	2,57
Schlagfrequenz pro min	5	15,60	1,05	5	42,33	<u>6,93</u>	3	13,67	2,36	5	30,80	1,16	4	40,75	1,46	3	32,33	1,01

Tab.6 C Gelifundol-Infusion in Höhe von 50% des Ausgangs-Blutvolumens nach 50%iger Entblutung.

n = Anzahl der Versuchstiere

$\bar{d}$ = mittlere Differenz zwischen den zu Versuchsbeginn und den zum angegebenen Zeitpunkt bestimmten Werten

(Einfaches Unterstreichen bedeutet: „statistisch auffällig“, doppeltes Unterstreichen: „statistisch signifikant“.)

x = Wegen der geringen Fallzahl kein Test durchgeführt

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHNEFELD, F. W.: Das Aufgabengebiet der Anaesthesie im Katastrophenfall.
Anaesthesist 14 (1965) 129-134
2. AHNEFELD, F. W., R. FREY u. M. HALMAGYI: Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion und Infusion von Blutersatzmitteln.
Bibl. haemat. 16 (1963) 223-230
3. AHNEFELD, F. W. u. HALMAGYI, M.: Welche diagnostischen Möglichkeiten bietet die direkte Blutvolumenbestimmung im Rahmen der Intensivtherapie.
Anaesthesie Wiederbelebung 17 (1966) 104-109
4. AHNEFELD, F. W., FREY, R. u. HALMAGYI, M.: Erkennung, Verhütung und Behandlung des Schocks in den operativen Fächern.
Internist 3 (1962) 543-549
5. AHNEFELD, F. W., FREY, R., HALMAGYI, M. u. a.: Infusionstherapie und parenterale Ernährung bei chirurgischen Patienten.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1871-1877
6. AHNEFELD, F. W. u. ALLGÖWER, M.: Der Schock, Entstehung, Verlauf und Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 425 f.
7. AHNEFELD, F. W., HALMAGYI, M. u. ÜBERLA, K.: Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Anaesthesist 14 (1965) 137-143
8. AHNEFELD, F. W., HALMAGYI, M. u. ÜBERLA, K.: Untersuchungen über Volumenwirkungen von Blut, Plasma und kolloidalen Volumenersatzmitteln.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313 (1965) 114-116
9. ALLGÖWER, M.: Bluttransfusion, Podiumgespräch.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313 (1955) 136 f.
10. ALLGÖWER, M. u. STUDER, G.: Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit Jod ¹³¹ in der Klinik.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 301 (1962) 122-128
11. ALLEN, J. G.: Response to Blood Replacement and Volume Expanders in Acute Hemorrhagic Hypovolemia. Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1965, 499-503

12. ATTINGER, E.O.: Blood Flow.
Science 140 (1963) 1345-1348
13. ATTINGER, E.O.: The Cardiovascular System. Pulsatile blood flow.
Ed. by E.O. ATTINGER, New York 1963, 1-14
14. BARNES, C. W.: A new Method for Obtaining
Flow Signals from the Electromagnetic flowmeter
Naturwissenschaften 47 (1960) 56 f.
15. BERGENTZ, S. E., FALKHEDEN, Th. and OLSON, S.: Diuresis and
Urinary Viscosity in Dehydrated Patients.
Ann. Surg. 161 (1965) 582-586
16. BOLT, W.: Die Zentralisation des Kreislaufes.
DUESBERG, R. u. SPITZBARTH, H.: Klinik und Therapie der Kollaps-
zustände.
Stuttgart 1962, 107-117
17. BRAASCH, W., SCHMIDT, H. D., SCHMIER, J. u. a.: Die Leberdurchblutung
im hämorrhagischen Schock und ihre Beeinflussung durch eine isolierte Sp
dermilz. Pflügers Arch. Physiol. 284 (1965), 240-258
18. BRECKENRIDGE, J. M. and WALKER, W. F.: Blood loss in open-heart
surgery with low-molecular-weight Dextran.
Lancet (London) 7292 (1963) 1190-1191
19. BRETSCHEIDER, H. J.: Zur Physiologie und Pathologie der Koronar-
durchblutung.
Wien. Zschr. inn. Med. 46 (1965) 386-389
20. BRINKMANN, E. R. u. KELLERSMANN, A.: Der Schock und seine Behand-
lung mit dem Plasmaexpander Haemaccel^(R)
Med. Klin. 58 (1963) 1074-1077
21. BUCHBORN, E.: Crush-Syndrom, Myo- und Hämolyse im traumatischen
Schockzustand.
Zbl. Chir. 90 (1965) 1055-1061
22. BUCHBORN, E.: Schock und Kollaps
Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl. Bd. 9 Berlin 1960, 952-1184
23. BUCHBORN, E.: Stoffwechselveränderungen im Schock und ihre Bedeu-
tung für die Schockbehandlung.
Internist 3 (1962) 522-531
24. BULL, J. P.: Klinische Aspekte des traumatischen Schocks, in: Schock
Pathogenese und Therapie. Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962,
240-246

25. CAPPELEN, Chr. Jr. and VICTOR, K. H.: Some Observations on peripheral arterial flow by use of an electromagnetic flowmeter in arterial surgery.
J. cardiovasc surg. 4 (1963) 362-364
26. DUESBERG, R. u. GRAMLICH, F.: Die Milz, ein defensives und aggressives Organ.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 153-161
27. DUESBERG, R. u. SCHROEDER, W.: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände.
Leipzig, 1944
28. EBERLEIN, H. -J.: Der Einfluß von Anaesthetika auf das Koronargeäßsystem.
Wien. Zschr. inn. Med. 46 (1965) 400-403
29. EDEL, H. H., GURLAND, H. J. u. RENNER, E.: Die Schockniere, Pathogenese, Klinik und Therapie.
Internist 3 (1962) 531-543
30. EHRLY, A. M.: Die Wirkung von niedermolekularem Dextran auf Erythrozytenaggregate beim Sludgephänomen.
Med. Klin. 61 (1966) 989-992
31. ENCKE, A.: Blutgerinnung bei Infusion verschiedener Volumenersatzmittel. Diskussionsbeitrag Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 95-98
32. EUFINGER, H.: Die Behandlung des Schocks in der Chirurgie.
Med. Welt 15 (1963) 781-787
33. EUFINGER, H.: Schock und Plasmaexpander.
Schock und Plasmaexpander Hrsg. K. HORATZ u. R. FREY, Berlin 1964, 84-98
34. EUFINGER, H.: Die Volumensubstitution beim Schock in der Chirurgie.
Chir. Praxis 9 (1965) 193-202
35. EVANS, R. L.: Some Deficiencies in Current Arterial Pulse Measurement and Interpretation.
Pulsatile Blood flow. Ed. by E. O. ATTINGER.
New York 1963, 255-258
36. FINE, J.: Endotoxines in traumatic shock.
Fed. Proc. 20, Suppl. 9 (1961), 166-170
37. FINE, J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks.
in: Schock Pathogenese und Therapie
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 27-44

38. FUCHSIG, P. u. VAGACS, H.: Das Blutvolumen im traumatischen Schock.
Wien. klin. Wschr. 77 (1965) 513-517
39. GEHRMANN, G.: Diagnostik und Therapie mit radioaktiven Isotopen.
Lebensversicherungsmedizin 18 (1966) 108-112
40. GELIN, L. -E.: Flüssigkeitsersatz im Schock, in: Schock Pathogenese
und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 372-388
41. GELIN, L. -E.: Hämotorheologische Veränderungen bei Trauma.
Schock und Plasmaexpander.
Hrsg. HORATZ, K. u. FREY, R., Berlin 1964, 64-83
42. GERSMEYER, E. F.: Der Kreislaufkollaps.
Berlin 1961
43. GIEBEL, O. u. HORATZ, K.: Kritisches zur Blutvolumenbestimmung mit
Hilfe radioaktiver Isotopen.
Anaesthesiologie Wiederbelebung 17 (1966) 110-113
44. GIEBEL, O.: Zur Problematik der Blutvolumenbestimmung mit Hilfe
von Radioisotopen.
Anaesthesist 15 (1966) 173-175
45. GREEN, H. D. and RAPELA, C. E.: Neurogenic and Autoregulation of the
Resistance and Capacitance Components of the Peripheral Vascular
System. Schock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1965, 91-111
46. GREGERSEN, M. J.: Sonstige Aspekte der Flüssigkeitssubstitution,
in: Schock Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 389-392
47. GREGG, D. E.: Hämodynamische Faktoren im Schock,
in: Schock Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 57-68
48. GRIEM, W., CZOK, G. u. LANG, K.: Histologische und physiologische
Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders
Gelifundol.
Anaesthesist 13 (1964) 321-324
49. GROTH, C. -G.: Plasma Expanders and the Flow Properties of the Blood.
Vortrag Ms. I. Internat. Kongreß über Hämorheologie,
Reykjavik 1966
50. GRUBER, U. F.: Blutvolumenbestimmung.
Anaesthesist 14 (1965) 314 f.
51. GRUBER, U. F. u. ALLGÖWER, M.: Indikationen für Plasmaexpander.
Schock- und Plasmaexpander.
Hrsg. HORATZ, K. u. FREY, R., Berlin 1964, 137-140

52. GRUBER, U. F.: Plasmaersatzstoffe
actuelle chir. 1 (1966) 71-78
53. GRUBER, U. F. u. BÜRRI, C.: Resultate experimenteller Untersuchungen
mit Plasmaexpandern.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 13, Berlin 1966, 231-238
54. GRUBER, U. F.: Schock.
Med. Neuigk. 71 (1965) 53-61
55. GRUBER, U. F. u. SIEGRIST, J.: Der Volumeneffekt verschiedener
Plasmaersatzstoffe.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 301 (1962) 128
56. HALMAGYI, M.: Methoden der Blutvolumenbestimmung. Vortrag Ms.
Mainzer Anaesthesie-Colloquium, 17.3.1965
57. HALLWACHS, O.: Kolloidale Volumenersatzmittel bei Nierenfunktions-
störung. Diskussionsbeitrag in: Genese und Therapie des hämorrhagi-
schen Schocks. Hrsg. O. H. JUST (1966) 186-189
58. HARRFELDT, H. P.: Oxypolygelatine, ein neuer Plasmaexpander,
seine Eigenschaften.
Med. Welt 23 (1960) 1297-1300
59. HÄSSIG, A.: Plasmaexpander.
Helvet. chir. acta 33 (1966) 335-342
60. HÄSSIG, A.: Die Prüfung der serologischen Verträglichkeit bei
Bluttransfusionen.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313 (1965) 64-70
61. HÄSSIG, A.: Schockprobleme und Blutersatz unter besonderer Berück-
sichtigung der Expanderfrage.
Anaesthesist 15 (1966) 271-276
62. HAVERS, L.: Zur Beurteilung der Halbwertszeit bei Plasmaexpandern.
Schock- und Plasmaexpander.
Hrsg. K. HORATZ u. R. FREY, Berlin 1964, 99-105
63. HEIM, W.: Indikation zur Bluttransfusion in der Chirurgie.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313 (1965) 86-100
64. HEVESY, G. v.: Isotope als Indikatoren in der physiologischen Forschung.
documenta rheumatologica Geigy 6 (1955) 45-63
65. HINSHAW, D. B., PETERSON, M. HUSE, W. M. u. a.: Regional Blood
Flow in Hemorrhagic Shock.
Amer. J. Surg. 102 (1961) 224-230
66. HONEGGER, H.: Kapillarmikroskopie unter Volumenersatz.
Diskussionsbeitrag in: Genese und Therapie des hämorrhagischen
Schocks.
Hrsg. O. H. JUST (1966) 98-100

67. HOWARD, J. M.: The Course and Fatality in Hemorrhagic Shock in Man.
in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 392-396
68. HOWARD, J. M.: Hämorrhagischer und posthämorrhagischer Schock.
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 208-217
69. HYMAN, Ch.: Homeostatic Mechanisms in Regulation of Blood Flow.
in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 118-126
70. JANZARIK, H. u. LASCH, H. G.: Plasmaersatzstoffe beim akuten Blutverlust des Kaninchens.
Helvet. chir. acta 33 (1966) 392-403
71. JOHNSON, P. C.: Autoregulation of Blood Flow. Meeting report
Science 140 (1963) 203-205
72. JUST, O. H.: Probleme der Schockbehandlung.
in: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 202-208
73. JUST, O. H. u. LUTZ, H.: Zirkulatorische Probleme bei der Intensivpflege unter besonderer Berücksichtigung von Defibrillation und Impulsation des Herzens.
in: Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Hrsg. K. HORATZ u. R. FREY, 17, Berlin 1966, 49-56
74. KAUFMANN, W.: Häodynamik und Volumenregulation.
Therapie des Monats 5 (1962) 1-10
75. KAUFMANN, W., KLUSSMANN, F. W., KOCH, H. J. u. a.: Volumenersatz nach Hämorrhagien vor und nach Ausschaltung der Milz.
Arch. ges. Physiol. 263 (1956) 253-271
76. KERN, E. u. WIEMERS, K.: Schocktherapie in der Praxis.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 720 f.
77. KIRCHNER, E.: Bluttransfusion und Schocktherapie.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313 (1965) 119-121
78. KIRCHNER, E., HUNDESHAGEN, H. u. GRAUL, E. H.: Über die Fehlerbreite der "Blutvolumenbestimmung" mit RISA im Volemetron.
Atompraxis 9 (1963) 152-157
79. KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
Biochemisches Taschenbuch. Hrsg. H. M. RAUEN, 2. Aufl., Berlin 1964, 959-1046
80. KOLIN, A.: Electromagnetic Blood Flow Meters.
Science, 130 (1959) 1089-1097

81. KRAMER, K.: Aspekte der Flüssigkeitssubstitution. Diskussionsbeitrag
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 396
82. KRAMER, K., LOCHNER, W. and WETTERER, E.: Methode of measuring
blood flow.
Handbook Physiol. Vol. 2, New York 1962, 1277 - 1324
83. KUSCHINSKY, G. u. LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmako-
logie, 2. Aufl., Stuttgart 1966
84. LASCH, H. G.: Volumenersatzmittel. Diskussionsbeitrag in: Genese
und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 202-208
85. LINDENSCHMIDT, Th. -O.: Traumatischer und postoperativer Schock.
Münch. med. Wachr. 105 (1963) 2105-2113
86. LUKANOV, A. u. SATIN, P.: Neue Richtungen in der Behandlung
des traumatischen Schocks.
Chirurgija 12 (1965) 18-21
87. LUTZ, H.: Volumenersatz
in: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 20-25
88. MATTHES, Th.: Der traumatische Schock.
Zbl. Chir. 90 (1965) 1597-1606
89. MEISELMANN, H. J. and MERRIL, E.: The Effect of Addition of Dextran
on the Rheological Properties of Blood. Vortrag Ms.
I. Internat. Kongreß über Hämorheologie, Reykjavik 1966
90. NEIL, E.: Reflexmechanismen und Zentralnervensystem.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 190-195
91. NEUDEL, J., ROTH, H. u. SCHMIDT, K.: Gewebsclearance und Schock.
Zbl. Chir. 90 (1965) 1075-1082
92. NICKERSON, M.: Der arterielle Blutdruck als Schockkriterium.
Diskussionsbeitrag in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 26
93. OSSIPOV, B. K.: Über die pathogenetische Therapie des Schocks
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 277-282
94. PIEPER, H. P.: Catheter-tip flowmeter for coronary arterial flow in
closed-chest dogs.
J. Appl. Physiol. 19 (1964) 1199-1201
95. REHN, J.: Kreislaufdynamik und Schock.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313 (1965) 78-86

96. REIN, H. u. SCHNEIDER, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen.
15. Aufl. Berlin 1964
97. REISSIGL, H.: Zweckmäßige Schockbekämpfung.
Med. Welt 5 (1964) 232-240
98. ROSOFF, L., UDHOJI, V. N., BRADLEY, E. C. u. a.: Observation on
Hemodynamic and Metabolic Changes in Hemorrhagic and Bacterial
Shock in Man. in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 316-327
99. ROTHE, C. F. and SELKURT, E. E.: Cardiac and peripheral failure in
hemorrhagic shock in the dog.
Amer. J. Physiol. 207 (1965) 203-215
100. RUSHMER, R. F., CITTERS, R. L. van, FRANKLIN, D.: Definition und
Einteilung der verschiedenen Formen des Schocks
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 1-24
101. SAPIRSTEIN, L. A.: Central Pressure-Flow Mechanisms in the Regulation.
in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 39-45
102. SARREH, GESSLER: Zur Pathogenese der Schockniere.
Med. Klin. 52 (1963) 2125-2130
103. SATTER, P.: Perfusionsdruck. Diskussionsbeitrag in: Genese und
Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 78 f.
104. SCHÄFER, H.: Zur Pathophysiologie des Schocks, in: Genese und
Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 2-13
105. SCHER, A., ZEPEDA, J., BROWN, O. F.: Square-wave electromagnetic
flowmeter employing commercially available recorder.
J. Appl. Physiol., Wash. 18 (1963) 1265-1267
106. SCHMIER, J.: Schock und Sauerstoffmangel,
in: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 26-29
107. SCHNEIDER, M.: Haemodynamik, in: Genese und Therapie des
hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 14-20
108. SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Schocks, in: Schock und
Plasmaexpander.
Hrsg. K. HORATZ und R. FREY, Berlin 1964, 1-23

109. SCHNEIDER, M.: Die Tubulärinsuffizienz als Folge von Schock und Kollaps in der Inneren Medizin.
Materia med. Nordmark 14 (1962) 524-533
110. SCHOEPPNER, H.: Der Schock als metabolisches Problem.
Zbl. Chir. 90 (1965) 1082-1086
111. SCHOLER, H.: Das Blutvolumen, eine klinisch relevante, aber wesensmäßig unbekannte Betriebsgröße.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 19 (1963) 235-269
112. SCHOLER, H.: Das Blutvolumen, eine klinisch relevante Betriebsgröße, ein extracardialer Parameter der Zirkulation.
Cardiologia 45 (1964) 231-250
113. SCHOLER, H.: Fundamental considerations on blood volume.
Amer. Heart J. 69 (1965) 701-712
114. SIMEONE, F. A.: Experimental Hemorrhagic Shock and Irreversibility.
in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 588-605
115. SMITH, L. L., REEVES, C. D., HINSHAW, D. B.: Hemodynamic Alterations and Regional Blood Flow in Hemorrhagic Shock,
in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 499-503
116. SOKOLOW, I. I., POKROVSKI, G. A.: Grundlagen und Therapie des traumatischen Schocks am Unglücksort und auf dem Transportwege.
Zbl. Chir. 90 (1965) 1095-1098
117. STRÖM, G.: Einige Aspekte der Schockbehandlung,
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. v. K. D. BOCK, Berlin 1962, 416-420
118. TERNBERG, J. L., BUTCHER, H. R.: Blood flow relation between hepatic artery and portal vein.
Science 150 (1965) 1030 f.
119. THURAU, K.: Pathophysiologie der Schockniere,
in: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 163-175
120. TSCHIRREN, B., PFISTNER, P.: Praktische Erfahrungen mit Physiogel als Blutersatzstoff.
Helvet. chir. acta 33 (1966) 404-414
121. WEALE, F. E.: A simplified theory of shock.
Lancet 1 (1963) 973-976

122. WELLS, R. E.: Hemorrheologic effects of the Dextrans on Erythrocyte Aggregation: Hemodilution versus Desaggregation.
Vortrag Ms. I. Internat. Kongreß über Hämmorrheologie, Reykjavik 1966
123. WELLS, R. E.: Rheology of Blood in Low Flow States,
in: Shock and Hypotension.
Ed. by L. C. MILLS and J. H. MOYER, New York 1966, 80-87
124. WIEMERS, K.: Volumenverlust und Volumensubstitution, in:
DUESBERG, R. und SPITZBARTH, H.: Klinik und Therapie der
Kollapszustände, Stuttgart 1962, 137-144
125. WILLIAMS, J. A., FINE, J.: Measurement of blood volume with a new
apparatus.
N. England J. Med. 264 (1961) 842-848
126. WOLLHEIM, E.: Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge.
Zschr. klin. Med. 108 (1928) 463-481
127. WOLLHEIM, E.: Hypo- und Hypervolämie, in: Genese und Therapie
des hämmorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 31-32
128. WYATT, D. G.: Problems in Measurement of Blood Flow by Magnetic
Induction.
Physics in Medicine and Biology 5 (1961) 289 f.
129. YANOF, H. M.: A trapezoidal-wave electromagnetic flowmeter.
J. Appl. Physiol. 16 (1961) 566-570
130. YASARGIL, E. C.: Schockbegriff im Wandel der Zeiten und heute.
Schweiz. med. Wschr. 94 (1964) 1112-1117
131. ZIMMERMANN, W. E.: Die Puffersysteme, in: Genese und Therapie
des hämmorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 145-147
132. ZINDLER, M.: Das Kriterium Hämatokrit. Diskussionsbeitrag,
in: Genese und Therapie des hämmorrhagischen Schocks.
Hrsg. v. O. H. JUST, Stuttgart 1966, 137-139

Herrn Prof. Dr. Fr. K ü m m e r l e , Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz, danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. H. Broghammer für die Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danke ich Herrn Dr. K. Ü b e r l a (Institut für Statistik und Dokumentation der Universitätsklinik Mainz, Direktor: Prof. Dr. Dr. S. K o l l e r).

LEBENS LAUF

Am 31. Mai 1939 wurde ich, Adalbert Orth, als erstes von sechs Kindern des Assistenzarztes Dr. med. Adalbert Orth und seiner Ehefrau Elisabeth Orth, geb. Wagner, in Ludwigshafen/Rhein geboren. Ich wurde römisch-katholisch getauft und erzogen.

Die Kriegs- und Nachkriegszeit brachte einen mehrmaligen Wechsel des Wohnortes meiner Familie mit sich. Dadurch absolvierte ich die vierjährige Volksschulzeit, beginnend im September 1945, in Wittislingen bei Dillingen/Donau, München und Donauwörth und das humanistische Gymnasium in Donauwörth, Progymnasium Schäftlarn und München, wo ich am 19. Juli 1961 am Nymphenburger Gymnasium das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1961 begann ich an der Universität Würzburg das Studium der Medizin. Am 25. Oktober 1962 legte ich dort die naturwissenschaftliche und am 27. Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung ab.

Hierauf studierte ich je ein klinisches Semester in Würzburg und Wien, und seit dem 1. Oktober 1965 bin ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz immatrikuliert.

